سلسلة أمراض الغدد الصم والداء السكري والاستقلاب



6 الكتاب السادس

طب الغدد الصم الهضمي



الدكتور مصطفى محمد شوا

طب الغدد الصم الهضمي



الدكتور مصطفى محمد شوا
أخصائي أمراض الغدد الصم والداء السكري
عضو الجمعية الفرنسية لاطباء الغدد الصم والداء السكري

سورية - حلب - هاتف 2279696 21 00963 فاكس 2271005 21 00963
www.dr-chawa.com
E-mail: mchawa@scs-net.org

الناشر: شعاع للنشر والعلوم
حارة الرباط 2 - المنطقة 12 - حي السبيل 2
تلفاكس : 2643545 (21) 00963
سورية ـ حلب ص.ب 7875
http://www.raypub.com

طب الغدد الصم الهضمي

إعداد

الدكتور مصطفى محمد شوا

أخصائي أمراض الغدد الصم والداء السكري

عضو الجمعية الفرنسية لأطباء الغدد الصم والداء السكري


بسم الله الرحمن الرحيم

مقدمة

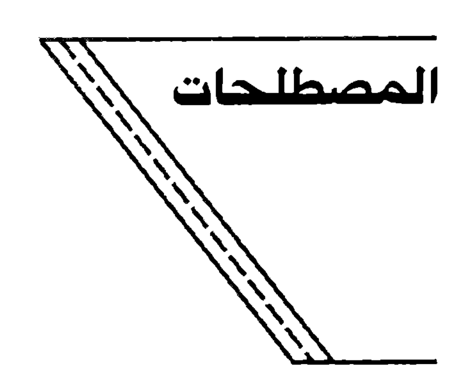
ن من أجمل اللحظات التي يعيشها المرء تلك التي يحقق فيها أحلامه وأمانيه.

ومن هنا كانت فكرة سلسلة أمراض الغدد الصم والداء السكري إحدى الأمنيات التي فرضتها علينا التطورات المتسارعة في عالم الطب وكذلك فقر المكتبة العربية بالكتب والمراجع التي تبحث في هذا التخصص من الطب وحاجتنا الماسة لمتابعة مئات الأبحاث التي تصدر سنوياً من مختلف مراكز الأبحاث العالمية.

وقبل ذلك كله ما يحتمه علينا واجبنا الإنساني تجاه وطننا العربي ومرضانا ولكي لا نتخلف عن ركب الحضارة فإن أقل ما يمكن أن نقدمه هو شمعة صغيرة نضيئها في دروبنا عسى أن نقتدي بأسلافنا الذين صنعوا الحضارة واستعانوا بالترجمة والتعريب ليلحقوا بالحضارات التي عاصروها فسبقوها في ذلك الحين.

اسأل الله التوفيق والسداد

د. مصطفى محمد شوا



المصطلحات

Ach : Acétylcholine
CAM : Concentration Acide Maximale
CCK : Cholécystokinine
DAB : Débit Acide Basal
DT1C : Déticène
EGF : Epidermal Growth Factor
EC : EntéroChromaffine
ECL : EntéroChromaffine Like
FU : Fluoro-Uracile
GIP : Gastric Inhibitor Peptide
GRP : Gastric Release Peptide
GRF : Growth Releasing Factor
HIA : Hydroxy-Indol Acétique
HPP : Human Polypeptide Pancreatic
HT : Hydroxy Tryptamine
MAO : Maximal Acid Output
PAH : Pic Acide Horaire
PG : Prostaglandine
PYY : Peptide YY
PHI : Peptide Histidine Isoleucine
PMH : Peptide Histidine Méthionine
SMS : Somatostatine
SRIF : Somatotrope Releasing Inhibiting Factor
UD : Ulcère Duodénale
VIP : Vasoactive Intestinal Peptide
STZ : Streptozotocine
SZE : Syndrome de Zollinger Ellison

الباب

1

غدد الصم الهضمي التطبيقي

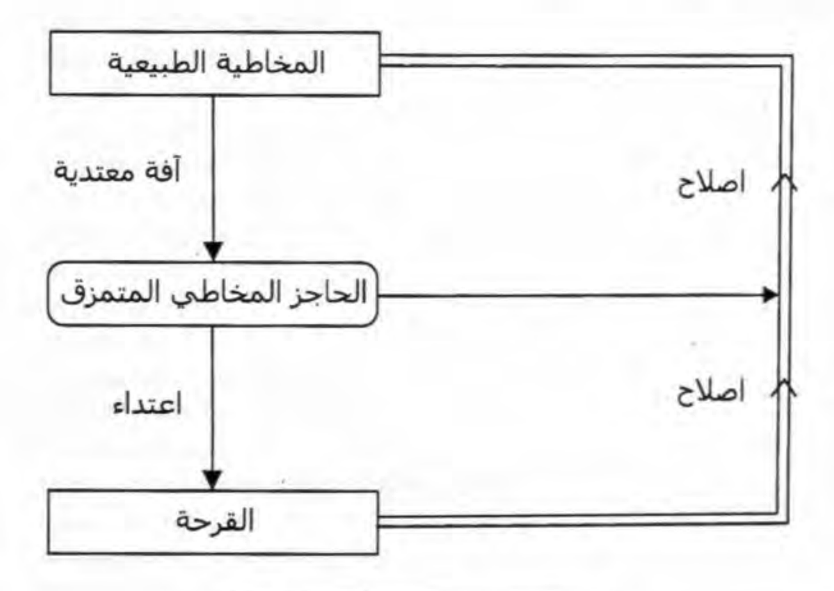
الأساسيات السريرية



الأمراض القرحية الهضمية-العفجية

مشكلات التنظيم العصبي الغدي

- إن المرض القرحي الهضمي-العفجي هو حالة مرضية شائعة، حيث يقدر عدد المرضى الجدد القرحيين بين عامي 1997-1998 في فرنسا بحوالي 100,000، منهم 82% لديهم قرحة عفجية.
- إن القرحة هي تعبير عن حالة فيزيومرضية مختلفة المنشأ بشدة، حيث تتدخل عدة عوامل بدرجات مختلفة:
  1- عوامل الهجوم (الحمض، البيبسين).
  2- عمليات الدفاع.
  3- عمليات إصلاح المخاطية.
  4- ربما عناصر خارجية أخرى (hélicolcter, pylori).
- يعتبر حدوث القرحة تعبيراً عن عدم التوازن بين العوامل المختلفة.



المفهوم العام لتولد القرحة

- يلعب النظام العصبي- الغدي دوراً أساسياً في الحفاظ على هذا التوازن، ومن المنطقي الإشارة إلى خلل وظيفة هذا الجهاز المنظم عند حدوث القرحة.
- كرس العديد من الدراسات للبحث لدى الرجل عن شذوذات لهذا التنظيم. نعتبر حالياً:

1- أن القرحة الهضمية، باستثناء القرحة قبل البوابية تعبير لاختلال توازن عمليات الدفاع و/أو الإصلاح.

2- أن القرحة العفجية هي تعبير عن الخواص المفرطة لعوامل الهجوم.

3- إن دور النظام العصبي- الغدي الصمي المنظم في الحفاظ على آليات الدفاع غير معروف بشكل جيد. وقد ركزت الدراسات على دراسة الإفراز الهضمي الحامضي واضطراباته لدى القرحيين العفجيين.

يوجد جانبان مهمان هنا:

آ- الآليات التي تساعد في زيادة الحموضة العفجية.

ب- الآليات الفيزيومرضية التي تحدد حدوث النكس بعد التداخل على المعدة.

زيادة الحموضة العفجية

الآليات المسببة

- إن الإفراز الحامضي الهضمي هو حلقة في سلسلة ضرورية للفيزيويولوجية المرضية للقرحة العفجية.
- لقد بلغ عن العديد من اضطرابات الإفراز الحامضي وآليات تنظيمها. وتساعد جميعها في زيادة الحموضة العفجية، ومع ذلك لم تحدد نسبة حدوث هذه الاضطرابات وإسهامها في القرحة.
- كل عامل لفرط الإفراز الحمضي يزيد الحمل العفجي الحامضي.

أ- زيادة الكتلة العضلية الجدارية

- يستدل عليها بزيادة الاستجابة الحامضية لتحريض البنتاغاسترين الأعظمي (6µg/kg/IM).
- تتعلق الاستجابة الحمضية الأعظمية بالعمر والوزن والجنس.

- يقال عن المرضى إنهم مفرطو الإفراز عندما تكون الاستجابة الحمضية أعلى من القيمة الطبيعية المرجعية.
- عملياً، لدى رجل متوسط العمر والوزن، نعتبر بأن الذروة الحمضية الساعية (PHA) للبنتاغاسترين التي تزيد عن 40 mmol/h شاهداً على كتلة عضلية زائدة.
- تتراوح النسبة المئوية لمفرطي الإفراز لدى القرحيين العفجيين بين 65-16% بحسب الدراسات.
- يمكن أن تكون زيادة الكتلة الخلوية الجدارية ذات منشأ وراثي أو محرضة بالتدخين المفرط (وتتراجع في الأشهر التي تلي توقف التدخين) أو تالية لفرط تحريض غاستريني مزمن.

ب- *التحريض المفرط للكتلة الخلوية الجدارية*

- يعتقد بحدوث فرط التحريض القاعدي عند زيادة نسبة: إفراز الحمض الأساسي/إفراز الحمض الأعظمي. الذي يرتبط بـــ:
  1- فرط المقوية المبهمية المستمرة أو المتقطعة، وتتعلق بشكل ملحوظ بالعوامل البيئية.
  2- فرط التحريض الغاستريني.
- يمكن أن تكون زيادة الاستجابة الحمضية أثناء الوجبات ناتجة عن:

1- فرط حساسية الخلايا الجدارية للتحريض الغاستريني (الواضح في تبدل منحني الاستجابة–الجرعة للبنتاغاسترين).

2- زيادة تحرر الغاسترين المرتبط بفرط تنسج خلايا G الغارية، وهي إصابة نادرة (والواضحة بالاستجابة المفرطة جداً للبنتاغاسترين للوجبات البروتينية).

يعود فشل الآليات المثبطة للإفراز الحامضي إلى

1- عيب في كبح إفراز الغاسترين الغاري عند تحميض غار المعدة.

2- عيب في تحرر المفرزين secretine (الذي يثبط عادة إفراز الغاسترين ويحرض إفراز البيكاربونات البنكرياسية) أثناء الحموضة العفجية.

3- تثبيط إطلاق الكبح المبهمي المثبط.

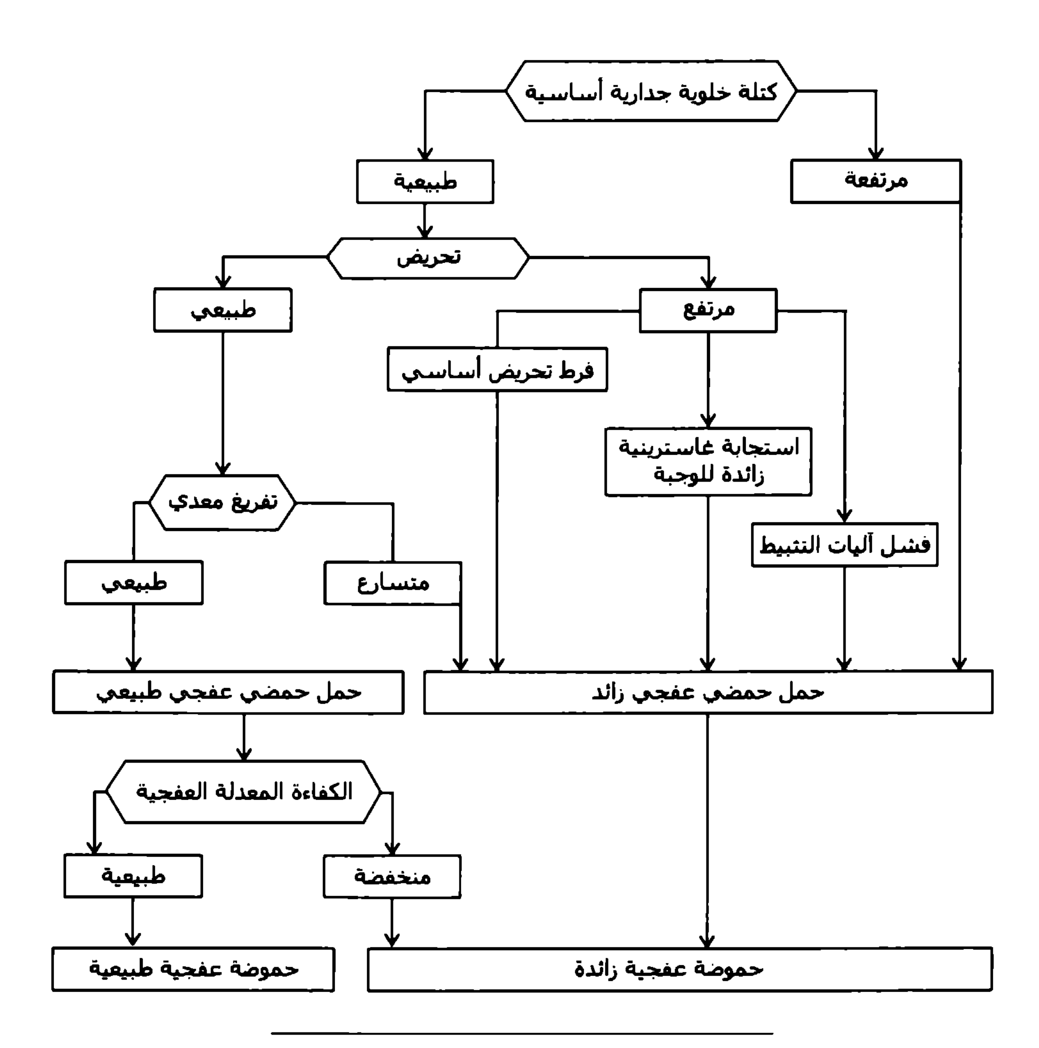
4- ضعف في الكبح نظير الغدي المثبط (السوماتوستاتين، انخفاض عدد خلايا D الغارية).

عدم انتظام القوة المحركة الهضمية العفجية

تسريع التفريغ الهضمي، زيادة تواتر التقلصات العفجية الراجعة) يستطيع، حتى في غياب فرط لإفراز الحامضي، أن يزيد الحموضة العفجية.

التعديل غير الكافي لشوارد H^+ في العفج

- يمكن أن يكون بواسطة الإفراز البيكربوناتي الصفراوي البنكرياسي والعفجي (قصور بنكرياس خارج غدي) مسؤولاً عن زيادة الحموضة العفجية.
- يلعب إفراز البيكربونات العفجية دوراً أساسياً في الحفاظ على تدرج الحموضة PH في مستوى الغشاء البصلي.



الحموضة العفجية: المعايير المحددة

النكس القرحي بعد الجراحة

التفسير المرضي

- يحتم حدوث عودة القرحة بعد المعالجة الجراحية للقرحة العفجية أو ظهور قرحة بعد استئصال المعدة الجزئي (مهما كان الاستطباب) معرفة الآليات المرضية المسؤولة من أجل تحديد العلاج والتعرف بشكل خاص على فرط الوظيفة الهرمونية ذات المنشأ الورمي (الورم المفرز للغاسترين).
- يقدر بأن نسبة 5% من حالات النكس القرحي بعد استئصال جذع المبهم و20% من النكس بعد استئصال المبهم وغار المعدة تكشف عن تناذر زولينجر-إيليسون.
- إن استقصاء الإفراز الحمضي والآليات الرئيسية للتنظيم (المبهمي، الغاستريني) هو الوحيد القادر على الإجابة على هذه الأسئلة.
- تتعلق الآليات المرضية التي تحدد حدوث النكس القرحي قبل كل شيء بنوع التداخل السابق.

أ- بعد استئصال المبهم البسيط

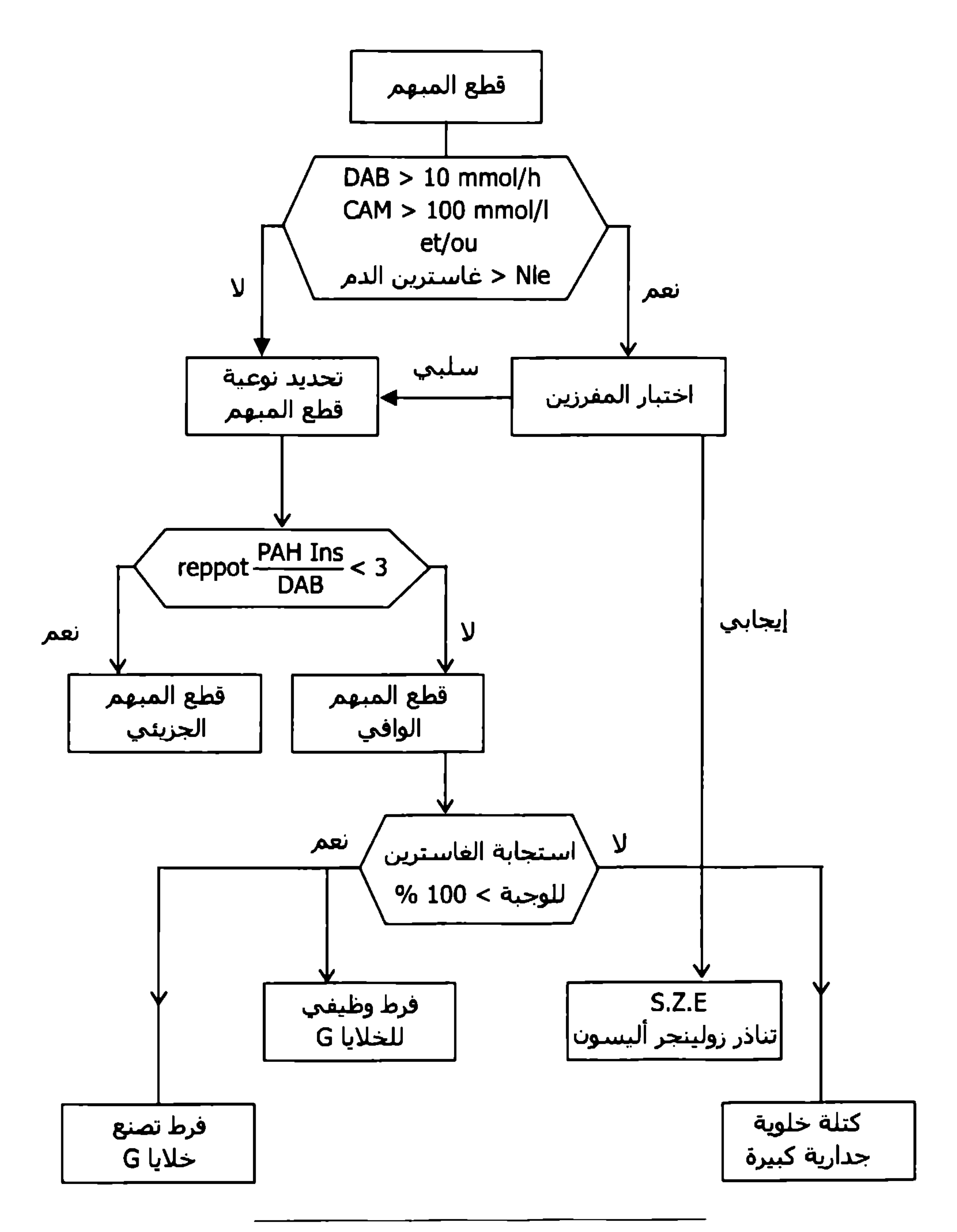
- أن استئصال المبهم غير الكامل هو سبب لأكثر من 80% من حالات النكس القرحية.
- يمكن تحديد عدم اكتمال استئصال المبهم نتيجة استمرار الاستجابة الهامة للتحريض المبهمي (وجبة وهمية أو إنسولين) الذي يعبر عنه بنسبة PHA/الوجبة الوهمية/PHA البنتاغاسترين (عادة أقل من 0.1) أو، بشكل أفضل، بواسطة نسبة PHA إنسولين على DAB (عادة أقل من 3).
- في بعض الحالات، إن استئصال المبهم يكون كاملاً، ولكن انخفاض الإفراز الحامضي غير كافٍ من أجل تجنب النكس القرحي. تلاحظ هذه الحالة عندما توجد حالة فرط إفراز حمضي قبل جراحي (PHA بنتاغاسترين > 40 mmol/h).
- يجب شرح فرط الإفراز الحمضي الأساسي أو فرط غاسترين الدم بعد استئصال المبهم دون بتر، بحسب نتائج اختبار sécrétine الذي تؤدي إيجابيته إلى تشخيص SZE.

- عندما يكون التشخيص سلبياً، يجب استبعاد جميع الأسباب الأخرى لفرط غاسترين الدم. وهي:

1- فرط تنسج خلايا G الغارية. الذي يدل عليه فرط الاستجابة الغاسترينية أثناء الوجبة (زيادة أعلى من 100% من القيمة الطبيعية).

2- فرط غاسترين الدم بعد استئصال المبهم: نادراً ما يتجاوز ارتفاع غاسترين الدم في هذه الشروط مرتين ونصف القيمة الطبيعية. ويمكن أن يكون ناتجاً عن فرط تنسج الخلايا G.

3- فرط كالسيوم الدم التالي لفرط نشاط جارات الدرق.

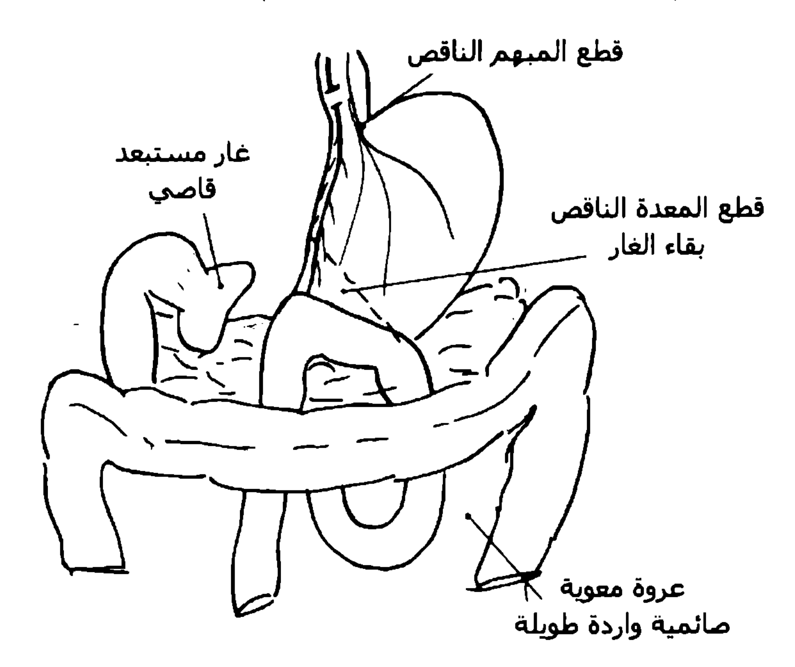


ألية: النكس القرحي بعد قطع المبهم

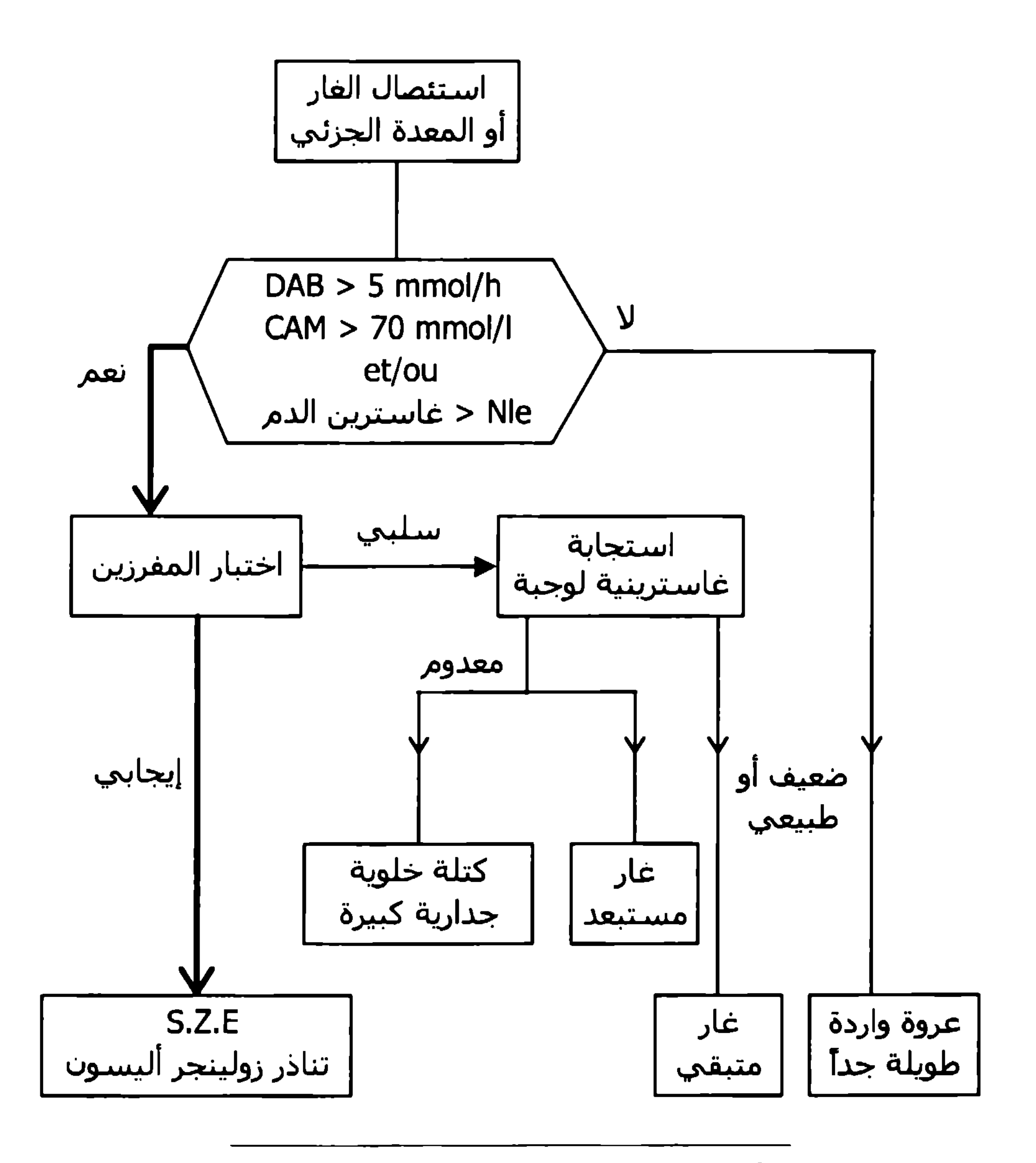
ب- بعد استئصال المعدة الجزئي والمفاغرة من نمط Billroth

(قطع المعدة – قطع المعي – المفاغرة)

- يجب أولاً استبعاد تناذر زولينجر اليسون SZE باختبار المفرزين Sécrétine.
- الارتفاع المستمر في غاسترين الدم لدى مريض يظهر اختبار مفرزين سلبي يدعو إلى الاعتقاد بوجود تناذر الغار المستبعد (الغار من جانب العفج المقطوع).
- في هذه الحالة لا توجد استجابة غاسترينية خلال الوجبة، ولكن يتم الحصول على استجابة بعد التحريض بحقن bombésine وريدياً.
- يدل على تناذر الغار الباقي (الغار من الجهة القاعية) بسبب الاستئصال غير الكامل للمخاطية الغارية، استمرار استجابة الغاسترين للوجبة البروتينية.
- في غياب فرط غاسترين الدم، يمكن أن يرتبط حدوث قرحة تفاغرية مع عدم كفاية تعديل الكيموس الهضمي الحمضي الذي نلاحظه عندما تكون العروة الواردة طويلة جداً أو في حال وجود عدم كفاية بنكرياسية سواءً كانت وظيفية أم عضوية.



النكس القرحي بعد استئصال المعدة (الجزئي): الأسباب المحتملة



آلية : النكس القرحي بعد قطع المعدة الجزئي

فرط غاسترين الدم اللاورمي

- شيئاً فشيئاً، تشكل معايرة غاسترين الدم، في الممارسة العملية، الاختبار الأول لاستقصاء الورم المعدي.
- إن ارتفاع غاسترين الدم المعتدل (< 3-5 مرات القيمة الطبيعية) ليس نوعياً للورم الغاستريني. ويمكن أن يشاهد في العديد من الحالات المرضية التي يجب التعرف عليها من أجل عدم وضع تشخيص فرط غاسترين الدم الورمي بشكل متسرع.
- يجب تفسير قيم غاسترين الدم تبعاً للقيم المعيارية المخبرية. ومهما كان مقدار ارتفاع غاسترين الدم الأساسي، فيجب تفسيره تبعاً لمستوى الإفراز المعدي الحامضي.
- يجب دراسة الإفراز الهضمي بعد إيقاف المعالجة المضادة للإفراز (48 ساعة من أجل مضادات H_2، و4-5 أيام من أجل مثبطات مضخة البروتون).

فرط غاسترين الدم المترافق باللاكلورهيدرية

- يتم التعرف عليه بواسطة غياب الاستجابة الحمضية للتحريض البنتاغاستريني، وليس بواسطة قيم DAB.
- ينتج فرط غاسترين الدم عن القلونة الغارية (اللاكلورهيدرية) حيث ينتج عن التهاب قاع معدة ضموري.
- هذا يوجب أن يقود للبحث عن فقر دم Biermer المرافق أحياناً.
- كل ماسبق يستدل عليه بوجود أجسام ضدية للخلايا الجدارية في المصل وعوز العامل الداخلي.
- يمكن أن تصل قيم غاسترين الدم المشاهدة إلى 10 أضعاف الطبيعي.

فرط غاسترين الدم المترافق بإفراز حمضي أساسي طبيعي أو منخفض

- يمكن أن ينتج عن:

1- استئصال المبهم، مهما كان نوعه.

2- انخفاض الحموضة الغارية (3 > Ph) الناتجة عن معالجة قوية مضادة للإفراز: ضادات H2، أو بشكل خاص مثبطات مضخة البروتون.

3- يظهر ارتفاع غاسترين الدم في الأيام التالية للمعالجة، وتختلف أهميته من مريض لآخر، وفي أغلب الأحيان يبقى مسطحاً بعد عدة أسابيع من المعالجة، ويعود إلى القيمة الطبيعية في الأيام التالية لتوقف المعالجة.

4- قصور كلوي شديد: يرتبط فرط غاسترين الدم المشاهد لدى 25% من المرضى جزئياً بارتفاع النمط G34.

5- في جميع هذه الحالات، يبقى ارتفاع غاسترين الدم الأساسي معتدلاً، ولا يتجاوز 3-5 أضعاف القيمة الطبيعية.

فرط غاسترين الدم المترافق بفرط إفراز الحمض الأساسي

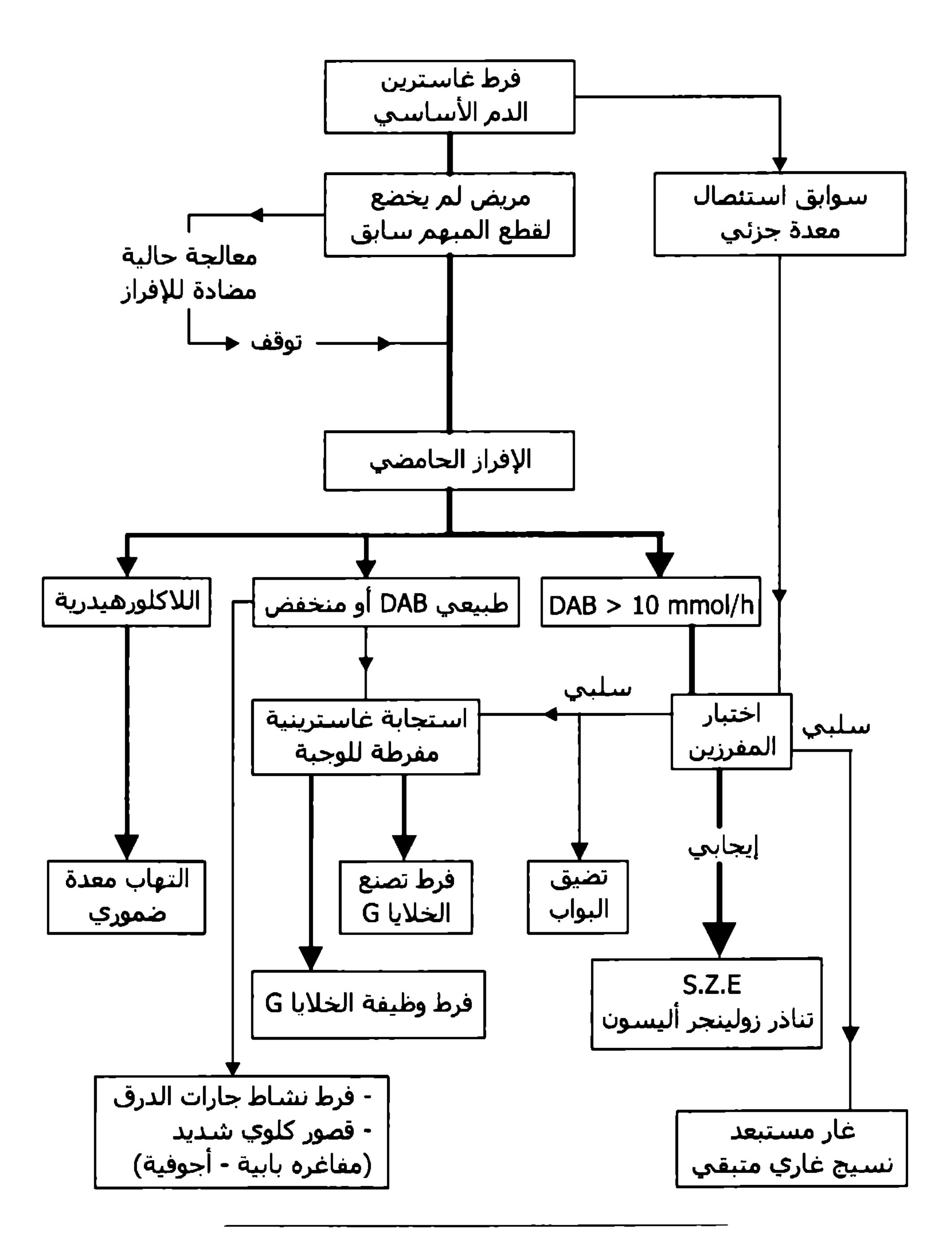
- DAB > 10 mmol/h لدى مريض لم تجرى له جراحة في معدته، DAB > 5 mmol/h بعد استئصال المعدة الجزئي ويتضمن بداية البحث عن فرط إفراز غاستريني ورمي إيجابي اختبار المفرزين **sécretine**.
- يجب أن يشير فرط غاسترين الدم المعتدل مع فرط الإفراز الحمضي إلى تناذر الاحتباس المعدي المزمن.
- إن سلبية اختبار المفرزين وتعديل غاسترين الدم بعد الشفط المعدي هي دلائل تشير إلى التناذر الاحتباسي.
- في حال سلبية اختبار المفرزين يجب الإشارة إلى :

1- في حال عدم وجود استئصال معدي سابق أو فرط تنسج خلايا G الغارية أو تناذر فرط وظيفة خلايا G. في هذه الشروط فإن الاستجابة الغاسترينية في الوجبة شديدة 100% نسبةً للقيم الأساسية.

2- إن تناذرات فرط الوظيفة تدخل أحياناً في سياق مرض عائلي ذي انتقال صبغي جسدي مسيطر مع ارتفاع مولد البيبسين I.

3- في حالة الاستئصال الغاري السابق مع تفاغر معدي–معوي نمط Billroth II أو تناذر الغار المستبعد أو الغار المتبقي.

4- فرط كالسيوم الدم، كما نلاحظ في فرط نشاط جارات الدرق، هو سبب لفرط غاسترين الدم المعتدل، وإن فرط نشاط جارات الدرق هو مفرد أو مترافق مع تنشؤ غدي صماوي متعدد (NEMI) (3% من الحالات).



فرط غاسترين الدم: الإستقصاء التشخيصي

التغيرات الطارئة على آليات التنظيم العصبي الهرموني التالي للجراحة الهضمية

- يمكن أن تتغير آليات التنظيم العصبي-الهرموني الهضمي بعد التداخل الجراحي على القناة الهضمية.

بعد الجراحة الهضمية

- تحدث التغيرات الأساسية على إفراز الغاسترين.

تغيرات إفراز الغاسترين بعد الجراحة الهضمية				
نوع التداخل	غاسترين الدم الأساسي	استجابة غاسترينية		
		وجبة	إنسولين	وجبة وهمية
استئصال الغار مفاغرة معدية-عفجية Billroth I مفاغرة معدية-عفجية Billroth II	طبيعي أو منخفض طبيعي أو منخفض	ضعيف معدومة	معدومة معدومة	معدومة معدومة
قطع المبهم الجذعي أو الانتقائي أو فوق-انتقائي	طبيعي أو زائد طبيعي أو زائد	طبيعي أو زائد طبيعي أو زائد	معدومة معدومة	معدومة معدومة

بعد استئصال غار المعدة

1- المفاغرة المعدية العفجية (Billroth I)

- تلغى الاستجابة الغاسترينية الغارية للوجبة. ولكن تبقى الاستجابة الغاسترينية البصلية-العفجية.
- يستمر إذاً الارتفاع المعتدل في غاسترين الدم بعد الوجبة.

2- المفاغرة المعدية-المعوية (Billroth II)

- تلغى الاستجابات الغاسرينية الغارية والبصلية العفجية بعد الوجبة. ويتضمن استمرار استجابة غاسترينية بعد الوجبة بقاء المخاطية الغارية (الغار المتبقي).
- يجب أن يشير اكتشاف فرط غاسترين الدم إلى ورم معدي أو تناذر الغار المستبعد.

- ينتج تناذر الإغراق Dumbing عن تفريغ الأغذية بسرعة غير طبيعية، وخاصة السكريات مفرطة الحلولية.

3- تناذر الإغراق Dumbing

- وصف، لدى المريض الذي يبدي التفريغ السريع Dumbing بعد استئصال المعدة الجزئي، شذوذات متنوعة: زيادة تحرر GIP أو الغلوكاغون المعوي أو VIP أو neuro tensine بعد الوجبة الغنية بالدسم، والسيروتونين، والبراديكينين، وpyy.
- يسمح السوماتوستاتين بإنقاص مظاهر التفريغ السريع بشكل نوعي.

4- بعد استئصال العصب المبهم بدون قطع غار المعدة مهما كان نوعه

- يزيد غاسترين الدم الأساسي (1.5-3 أضعاف القيمة الطبيعية). إن آليات هذا الارتفاع غير معروفة تماماً:

1- انخفاض الحموضة الغارية.

2- زيادة المحتوى الغاري من الغاسترين: زيادة عدد الخلايا G.

3- تناقص التأثير المثبط ذو المنشأ القاعي (طريق مبهمي).

4- قطع الألياف المبهمية المثبطة لإفراز الغاسترين.

- يتعلق تحرر الغاسترين بعد الوجبة البروتينية أو التحريض المبهمي بنمط استئصال المبهم.
- إن تحرر الغاسترين بعد الوجبة الوهمية أهم بعد استئصال المبهم فوق الانتقائي منه في حالة استئصال المبهم الجذعي، بسبب الحفاظ على الألياف الغارية.
- ينخفض تحرر PP البلازمي بعد الوجبة.

5- بعد المفاغرة المعدية-المعوية

- في حال انتهاء تحميض العفج نلاحظ:

1- انخفاض الاستجابة الغاسترينية للوجبة.

2- انخفاض تحرر المفرزين sécretine بسبب غياب الأغذية .

3- انخفاض CCK بعد الوجبة.

* بالنتيجة، عدم كفاية بنكرياسية وظيفية.

6- بعد قطع المعي

- تعتمد الاضطرابات على طول ومكان الاستئصال.

7- بعد القطع الواسع للمعي الدقيق: نلاحظ:

- زيادة غاسترين الدم.
- زيادة تحرر الغلوكاغون المعوي وPYY اللفائفي القولوني بسبب وصول الأغذية غير الممتصة.

8- بعد استئصال اللفائفي

- نلاحظ زيادة إفراز الغلوكاغون المعوي وPYY.

9- بعد الدارة القصيرة المعوية

- يؤدي وصول الأغذية، وخاصة الدسم في مستوى اللفائفي والقولون، إلى نفس نتائج الاستئصال المعوي الواسع.

الإسهال وتناذر فرط الإفراز الهرموني

- إن الإسهال عرض شائع. وهو أيضاً عرض مشترك للكثير من تناذرات فرط الإفراز الغدي الصماوي.

نسبة حدوث الإسهال (%) في الأورام الغدية الصماوية	
تناذر Zollinger-Ellison	50-70
ورم الخلايا البدنية الجهازية Mastocytose	25-50
ورم السوماتوستاتين	60
الكوليرا الغدية ورم VIP ورم العصبونات العقدية.	100
تناذر سرطاوي	80
فرط نشاط الدرق	10-40
سرطان الدرق النخاعي	28-42

- يكون الإسهال أحياناً العلامة الأولى التي تقود إلى تشخيص الورم الغدي الصماوي.
- يمكن أن يسبق الإسهال التعرف على تناذر فرط الوظيفة الهرمونية بعدة سنوات.

فترة ظهور الإسهال بالعلاقة مع تشخيص تناذر فرط الوظيفة الغدية الصماوية				
سرطان الدرق النخاعي	تناذر كارسينونيدي (سرطاوي)	ورم VIP	SZE	
%61	%62	%78	%72	أقل من 5 سنوات قبل التشخيص.
%38	%15	0	0	بعد التشخيص

- ومع ذلك ففي نطاق الإسهال فإن المنشأ الغدي الصماوي نادر.

الآليات المرضية للإسهال ذي المنشأ الغدي الصماوي

- إن الآليات المرضية للإسهال الهرموني معقدة، وهي تتضمن درجات متنوعة من مظاهر الإفراز المفرط وزيادة سرعة النقل وسوء الامتصاص.

الأنماط المرضية المختلفة للإسهال

1- الإسهال الحجمي

- يقال عن الإسهال بأنه حجمي عندما تكون الحادثة الأولى هي زيادة الخسارة المائية الشاردية وهذا ما نلاحظه مثلاً في حالات فرط الإفراز المعدي الحامضي (تناذر Zollinger, Ellison، كثرة الخلايا البدينة)، بالإضافة إلى فرط الإفراز المائي-البيكربوناتي البنكرياسي والصفراوي.

2- الإسهال الإفرازي

- يقال عن الإسهال بأنه إفرازي عندما يكون العرض الأول هو شذوذ في النقل الفعال للشوارد عبر المعي في معنى سوء الامتصاص وإفراز حقيقي.
- يتميز سريرياً بـــ:

1- مظهره السائل ووفرته (يزيد عن ليتر غالباً).

2- استمراره خلال صيام 24 أو 72 ساعة.

3- حلولية الماء الغائطي (تقاس عن طريق الماء المجموع بعد تنبيذ الغائط) قريبة جداً من حلولية البلازما وترتبط بشكل كامل بالشوارد أحادية التكافؤ كما تدل الصيغة التالية:

حلولية الغائط - حلولية البلازما < 20 mmol.

- تعادل حلولية الغائط

(Na الغائط + K الغائط) × 2 (N ≈220 mmol/kg)

- يسمح هذا التعريف بتمييز الإسهال الإفرازي من الإسهال الحلولي الذي تفسر فرط حلوليته نتيجة لمنحلات أخرى آتية بواسطة المسهلات، كالأملاح الصفراوية أو هيدرات الكربون ومستقلباتها.

3- الإسهال الحركي

- يقال عن الإسهال إنه حركي عندما تكون الظاهرة الأولى هي تسارع العبور، في أغلب الأحيان في مستوى القولون.
- يتميز سريرياً بـــ:
  1. براز سائل المظهر، قليل الوفرة (الحجم أقل من ليتر خلال 24 ساعة).
  2. برازات إلحاحية بعد الوجبة، ونادراً ما تكون ليلية.
  3. يحتوي البراز على ثمالات غذائية غير مهضومة.
- يستدل على تسارع العبور المعوي باختبارٍ **Carmin**. إن فترة ظهور البراز الأول الأحمر، بعد هضم حبتين من الكارمن صباحاً، هي **8** ساعات عادة. وتطول المدة عادة بالراحة في السرير.

4- الإسهال مع سوء امتصاص الشحوم

- إن البراز الدهني الطبيعيٍ أقل من **6/24 g** ساعة، وذلك باتباع حمية حاوية على أقل من **100 g** ليبيدات يوميا.
- يمكن أن تكون زيادة البراز الدهني مرتبطة مع قصور بنكرياسي وظيفي أو عدم تفعيل اللبياز أو سوء امتصاص خلوي معوي.

آليات الإسهال ذي المنشأ الغدي

1- في تناذر Zollinger-Ellison

- توجد حالة فرط إفراز معدي صفراوي-بنكرياسي، في حين أن الصائم واللفائفي والقولون في حالة فرط امتصاص تعويضي.
- يلي فرط الإفراز المعدي تحريض الغاستريني. وإن فرط الإفراز الصفراوي-العفجي-البنكرياسي تالٍ لفرط إفراز المفرزين **sécrétine** بسبب الحماض العفجي الشديد.
- يرتبط البراز الدهني مع تثبيط الفعالية الليبازية بسبب الحموضة العفجية.

2- في كثرة الخلايا البدينة mastocytose

- الإسهال حجمي جزئياً، ويلي فرط إفراز معدي نتيجة لفرط هيستامين الدم، ولكن يمكن أن تتدخل عوامل هرمونية أخرى مثل (البروستاغلاندينات).

- يرتبط سوء الامتصاص المشاهد أحياناً مع ارتشاح المخاطية المعوية بواسطة كثرة الخلايا البدينة.

3- في غدوم السوماتوستاتين

- ينتج الإسهال بشكل أساسي عن تثبيط الإفراز الأنزيمي البنكرياسي بالسوماتوستاتين.

4- أثناء الكوليرا الغدية الصماوية

- الإسهال إفرازي، ويرتبط بإفراز شديد للماء والصوديوم والكلور والبيكاربونات، في المعي الدقيق. يتبع بإعادة امتصاص قولوني أعظمي أو أصغري ولكنه في جميع الحالات غير كاف من أجل امتصاص الخسارة اللفائفية الشديدة. يضاف إلى ذلك فرط إفراز البوتاسيوم على طول المعي الدقيق وفي مستوى القولون.
- الإفراز المعدي طبيعي أو منخفض، ولا يوجد، أو يوجد، فرط إفراز صفراوي بنكرياس ضعيف.
- إن دور VIP أساسي في حدوث هذا الإسهال.

5- في التنانر الكارسينونيدي (التنانر السرطاوي):

- الإسهال من النمط الحركي. لا يوجد تعادل بين قيمة سيروتونين الدم وحجم الإسهال.
- وصفت بعض حوادث سوء امتصاص.

6- في فرط نشاط الدرق

- الإسهال أيضاً من النمط الحركي، وتوجد في بعض الأحيان اضطرابات إفرازية تؤدي إلى إسهال من هذا النمط.

7- في سرطان لب الدرق

- الإسهال من النمط الحركي بسبب زيادة سرعة العبور في مستوى القولون.
- إن الشذوذ المرضي الأساسي هو سوء امتصاص قولوني للماء والصوديوم والحموض العضوية. بالمقابل لا يوجد فرط إفراز في مستوى الأمعاء الدقيقة.

آليات الإسهال في سياق تناذرات فرط الوظيفة الغدية					
سوء الامتصاص إسهال دهني	تسارع النقل المعوي	السياق الإفرازي كولون	أمعاء	الإسهال الحجمي	
++	–	–	–	+++	SZE تناذر زولينجر اليسون
±	?	–	±	+	كثرة الخلايا البدينة
++	–	–		–	ورم السوماستاتين
–	–	↘	↗↗	–	الكوليرا الغدية
+	+++	–	–	–	الورم السرطاوي
–	+++	+	+	–	فرط نشاط الدرق
+	+++	–	–	–	السرطان الدرقي النخاعي

الإسهال المزمن

الاستقصاء الأساسي:

- يعتبر كل إسهال يطول لفترة أكثر من 3 أسابيع، أو يعود بشكل متقطع، إسهالاً مزمناً.
- قبل وضع فرضية الاضطراب الهرموني يجب التحقق من بعض النقاط. يقوم الاستقصاء الأولي على السياق السريري وتنظير القولون.

أ- الاستجواب المرضي :

- ضروري من أجل تحديد السياق السريري الذي يمكن أن يتوجه بسرعة إلى إمراضية معينة.
- يحدد الاستجواب المرضي شكوى المريض من أجل استبعاد الأعراض التي يشبهها المريض بالإسهال، والتي لا تشكل حقيقة إسهالاً كتبرزات غير طبيعية مخاطية مدماة، سلس شرجي، رغبة ملحة في التبرز.
- يجب البحث عن تناول الأدوية، وخاصة الملينات ومضادات الحموضة الحاوية على المغتريوم والكولشيسين والديجيتالين وTiclide والغوانيتيدين أو البيجوانيد. كما يمكن أن يكون التسمم الإيتيلي مسؤولاً عن الإسهال.

ب- يسمح الفحص الطفيلي للبراز وزرع البراز باستبعاد بعض الإصابات المعوية:

- (Campylobacter Jejuni، الإصابة باللامبليا والأميبيات) التي يمكن أن تؤدي إلى الإسهال المزمن.
- ليس لوجود المبيضات البيض في البراز أي قيمة مرضية.
- لا تعتبر Candide albicans مسؤولة عن الإسهال إلا عندما يختفي هذا الإسهال بعد عدة أيام من المعالجة المضادة للفطور.

ج- إن تنظير القولون هو الفحص الرئيسي:

- بشرط أن يكون كاملاً مع فحص العروة المعوية الأخيرة.
- يفضل إجراؤه في المقام الأول مع الغسل المضاعف بالباريت، لأنه الوحيد الذي يسمح بالتعرف على الإصابات المخاطية السطحية وبإجراء الخزعة الضرورية، ويسمح باستبعاد الإصابة الالتهابية أو الورمية للقولون.

- في حالة المظهر الجهري الطبيعي، يجب إجراء الخزعة المنضدة (مأخوذة على طبقات) دورياً من أجل التعرف على التهاب القولون "الجهري" كالتهاب الكولون الكولاجيني.
- إن التهاب القولون الكولاجيني هي إصابة نادرة تلاحظ بشكل أساسي لدى النساء (80%) في سن الخمسين يتميز بإسهال مائي- شاردي دون تغير الحالة العامة أو شذوذ شكلي للقولون، يمكن كشفه بالتنظير الداخلي.
- يقوم التشخيص على التحليل النسيجي للخزعات المنضدة التي تكشف عن تسمك وتكثف الطبقة الكولاجينية (أكثر من 10 µ)، تحت ظهارة السطح المخاطي القولوني- الشرجي.
- قد لا يتم التعرف على أي سبب. وبالتالي فإن الطبيب أمام حالتين محتملتين: إيقاف تشخيص المشكلات الوظيفية المعوية أو متابعة الاستقصاءات.

توجه العديد من العناصر إلى الاضطراب الوظيفي المعوي

الذي يلي عادة عدم انتظام الحركية.

- هذه العناصر هي:

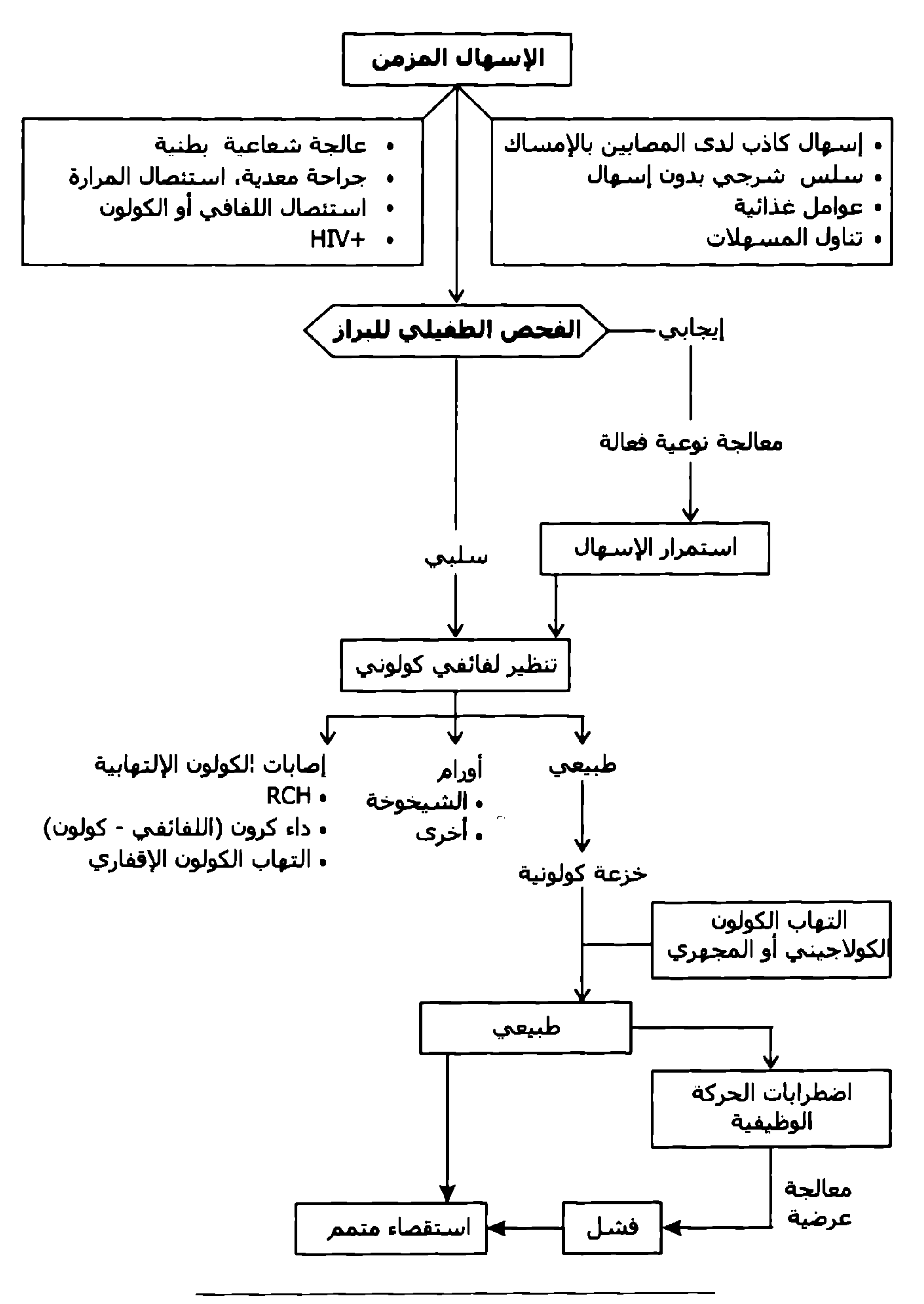
أ- إسهال يحدث صباحاً فقط.

ب- غياب الدم والكريات البيض من البراز.

ج- عدم تغير الحالة العامة.

د- قدم الاضطرابات. وأحياناً منذ الطفولة.

- يجد الاستفسار المرضي الدقيق تناوب الإسهال والإمساك. ويقود للاعتقاد بوجود اضطراب يرتبط بزيادة تواتر تفريغ البراز أكثر من كونه ناتجاً عن زيادة حقيقية في وزن البراز (الطبيعي < 300 g).



الإسهال المزمن: الخطة الأساسية لدى البالغ

الإسهال المزمن

الاستقصاءات المتممة

- أثناء الاستقصاء الأولي الذي يسمح باستبعاد الإصابة القولونية والطفيلية وعندما لا يوجد أي توجه سريري دقيق، فإن استمرار الإسهال، أو عوده السريع يجبر اتباع خطة مكملة تتضمن:

1- قياس وزن غائط 24 ساعة (وسطياً على 3 أيام):

حيث يكون أحياناً ضرورياً جداً من أجل تأكيد الإسهال: يستدل على الإسهال نتيجة زيادة الوزن الوسطي للبراز أكثر من 300 غ/اليوم. وهذا يسمح باستبعاد الاضطراب المرتبط بزيادة عدد مرات التبرز دون زيادة وزن البراز.

يمكن أن يكون فحص البراز الوظيفي مفيداً من أجل توجيه البحث إلى:

- إسهال كاذب يستدل عليه بزيادة هضم الفضلات. وهو ناتج عن ركود القولون. ويظهر ذلك بالاختفاء الكلي للثمالات الغذائية (ثمالات أميلازية، سللوز مهضوم) وغياب الفلورا المحبة لليود وفرط إماهة ناتج عن فرط إفراز نتيجة الركود.
- إسهال مع تسريع العبور ويشك به نتيجة لوجود السللوز الهضمي والأميدون بشكل كبير وغير طبيعي والغنى بالفلورا المحبة لليود.
- إسهال تالٍ للمعالجة بالصادات الحيوية، ويستدل عليه بوفرة السللوز، والاختفاء الكامل للفلّورا المحبة لليود، ووجود الخمائر بكميات كبيرة، وكذلك وجود البيلروبين.
- إسهال مع سوء امتصاص الشحوم (إسهال دهني).

2- قياس زمن العبور:

باختبار الكارمن الذي يسمح بتوجيه الاستقصاءات إلى إسهال حركي.

3- الدراسة المورفولوجية (الشكلية) للمعي الدقيق:

(عبور الباريت للمعي الدقيق) والقناة الهضمية العلوية (التنظير بالألياف الزجاجية OGC مع خزعة عفجية–صائمية).

4- استقصاء الامتصاص المعوي:

القريب (اختبار D كسيلوز) والبعيد (اختبار Schilling والعامل الداخلي) والبحث عن علامات سرطانية. حيث يتعلق التوجه التشخيصي بنوع السرطان.

الإسهالات الحركية

1- تناذر الأمعاء المخرشة:

- يمثل 80-90% من أسباب الإسهال الحركي. ويجب أن يقوم هذا التشخيص على سلبية الاستقصاء السريري الذي يسمح بالتعرف على:

أ- السبب الغدي الصماوي

فرط نشاط الدرق، التناذر الكارسينوئيدي (التناذر السرطاوي)، سرطان لب الدرق.

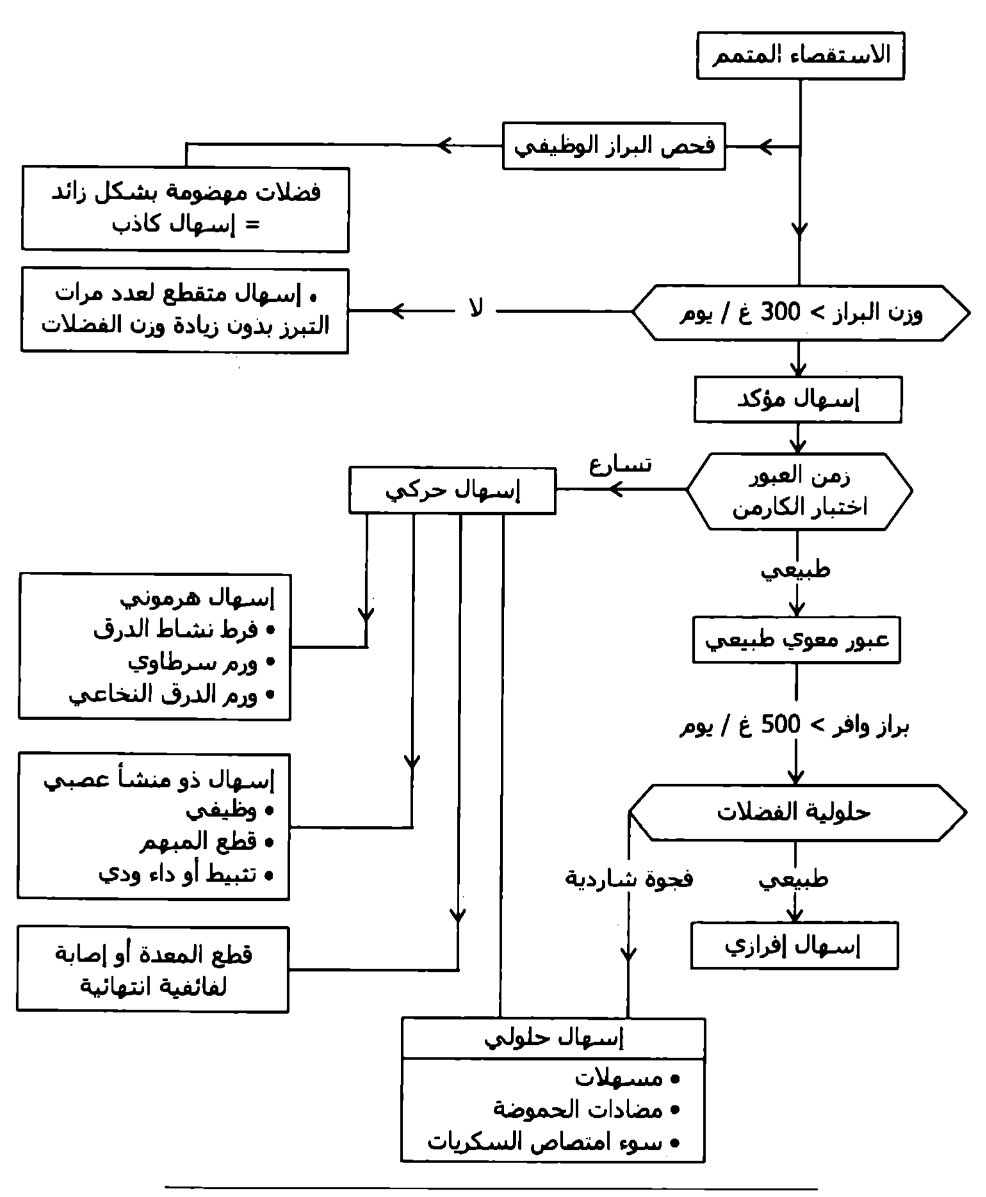
العناصر الرئيسية للتشخيص المسبي للإسهال الحركي ذي المنشأ الغدي الصماوي		
الإصابة الغدية الصماوية	عناصر توجيه التشخيص	عناصر تأكيد التشخيص
الورم الكارسينوئيدي (السرطاوي)	العناصر الأخرى للتناذر الكارسينوئيدي: احمرار الوجه 58%، النقائل الكبدية (50% من الحالات)	– ارتفاع حمض 5HIA البولي > 24/40 mg ساعة. – ارتفاع سيروتونين الدم.
فرط نشاط الدرق	تسرع القلب، نحول مع استمرار الشهية، عقدة درقية.	زيادة T3 وT4.
سرطان لبي درقي	ورم درق متداخل عليه جراحياً في السابق، زيادة واضحة في ACE	– زيادة الكالسيتونين الدرقي – ورم درقي.

ب- الأسباب العصبية

استئصال المبهم، تثبيط الودي أو الإصابة الودية كاستئصال الودي تناذر Shy Drager.

ج- الأسباب المتنوعة غامضة الآلية

الإسهال بعد قطع المعدة والإسهال المرتبط باستئصال اللفائفي الانتهائي أو إصابة وظيفية في اللفائفي الانتهائي (داء كرون، معي دقيق واهن radique، ضمور الزغابات اللفائفية المفرد) أو مرتبطة بسوء امتصاص انتقائي للأملاح الصفراوية.



الإسهال المزمن: خطة الاستقصاء المتممة لدى البالغ

الإسهال بدون سوء امتصاص

- في حال غياب زيادة سرعة العبور وتناذر سوء الامتصاص، يجب توجيه الاستقصاء التشخيصي إلى استقصاء الإسهال ذي النمط الحلولي أو الإفرازي.
- يتم التعرف على الإسهال الحلولي: بدراسة حلولية البراز.
- إن حلولية الماء البرازي التي تحسب اعتباراً من تراكيز الصوديوم والبوتاسيوم أقل من الحلولية البلازمية (فجوة شاردية).
- ترتبط الحلولية إذاً بوجود منحلات تجذب الماء وشوارد في المعي الدقيق القريب، وتستمر في مخرج اللفائفي.
- المنحلات المسببة هي:

1- السكريات في حالة عوز الخلايا المعوية للسكريات الثنائية. وإن العوز الخلوي المعوي للسكريات الثنائية الأكثر شيوعاً هو عوز اللاكتاز الذي يؤدي إلى عدم تحمل السكر الموجود في الحليب. يتم التعرف على عدم تحمل السكاكر بشكل عام بواسطة السوابق المرضية، ولاسيما بالاختبارات التنفسية بالهيدروجين (اختبار التنفس).

2- شوارد ثنائية أو ثلاثية التكافؤ في حالة أخذ الملينات (سلفات الصوديوم أو المغنيزيوم أو فوسفات الصوديوم). إن تشخيص الإسهال بأخذ الملينات هو أصعب. لأن تناولها غير ظاهر.

3- مضادات الحموضة (أوكسيد المغنيزيوم أو هيدروكسيد المغنيزيوم) المتناولة بكميات كبيرة. توجد هذه الشوارد في هذه الحالة في البراز، وهي مسؤولة عن جزء من الحلولية.

الإسهال الإفرازي

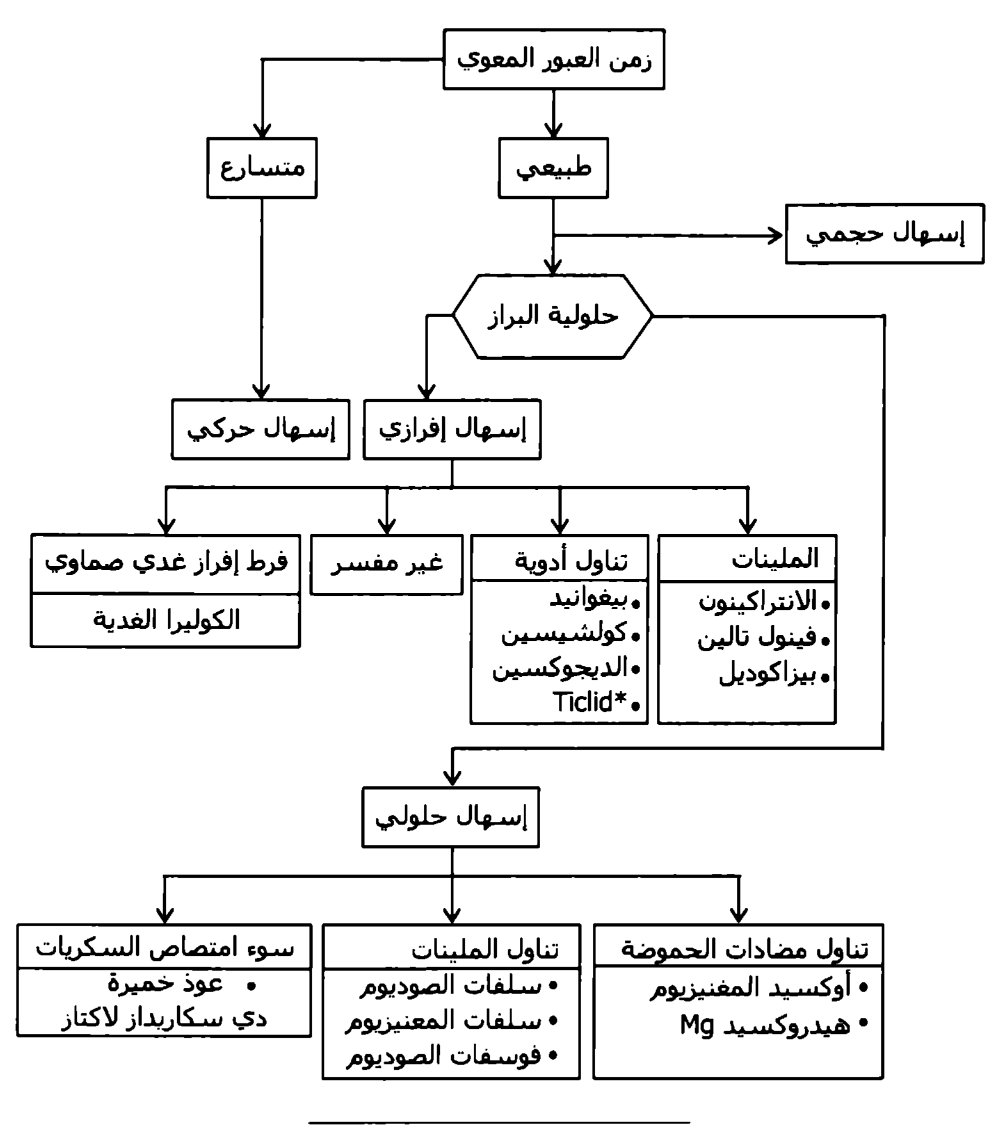
- إن عبور صباغ الكارمن طبيعي أو حتى زائد السرعة بشكل بسيط (كما في حالة إسهال مع سوء امتصاص الأملاح الصفراوية). حلولية الغائط معادلة لحلولية البلازما. يجب البحث عن:

1- تناول الملينات المخرشة: (الأنتراكينون- فينول تالئين- بيزاكوديل) هي السبب الأكثر شيوعاً. يجب البحث عن الملينات في البول (عينات 50 ml تحفظ في حرارة 0-20م) لان تناولها غالباً مخفي ولا يعترف به. ويقدر أن نسبة 20-50% من الإسهالات الغير مفسرة ترتبط بتناول الملينات.

2- المنشأ الغدي الصماوي يجب البحث عنه منهجياً عندما يتخطى حجم البراز 1000 ml/يوم بمعايرة ليس فقط VIP البلازمي ولكن السيروتونين أيضاً، وHPP وneurotensine، وPGE2، والغاسترين. ومع ذلك، فإن السبب الغدي نادر الحدوث.

3- في حال عدم اكتشاف أي سبب على الرغم من الخطة المتقنة. هذه الحالة ليست نادرة، لأنه في 23 حالة إسهال إفرازي (حجم الغائط > 300 ml/يوم) اعتبر الإسهال ذاتياً في 14 حالة.

4- يترافق الإسهال الإفرازي بإسهال حركي يشاهد في حالة إصابة اللفائفي الانتهائي، أو الإصابة بالطفيليات، أو الورم الغدي الصماوي كالكوليرا الغدية الصماوية، أو كثرة الخلايا البدينة.



الإسهال دون سوء الامتصاص

الإسهال مع سوء امتصاص الدهون

- الأعراض السريرية لسوء امتصاص الليبيدات هي سلس الشحوم البرازية الذي يزيد عن 6 g/24 ساعة بوارد فموي أصغري g 100 ليبيدات/يوم.
- يجب توجيه الاستقصاءات إلى الشذوذ الجداري المعوي الدقيق أو سوء امتصاص ذي منشأ داخل لمعي.
- يعتقد بوجود سوء امتصاص الشحوم ذي المنشأ الجداري المعوي عند شذوذ اختبار D-xylose (كسيلوز الدم بعد ساعتين من حقن g 25 من الكسيلوز المنحل في 250 ml ماء هو عادة أكبر من 0.250 g/l لدى البالغ).
- يسمح الصائم في أغلب الأحيان بتوجيه التشخيص إلى ضمور زغابي أو إصابة عضوية للمعي الدقيق.
- يجب أن يوجه شذوذ اختبار د-كسيلوز، مع بقاء الاستقصاءات المورفولوجية للمعي الدقيق والخزع طبيعية، إلى التكاثر السريع للجراثيم المزمنة للمعي الدقيق.

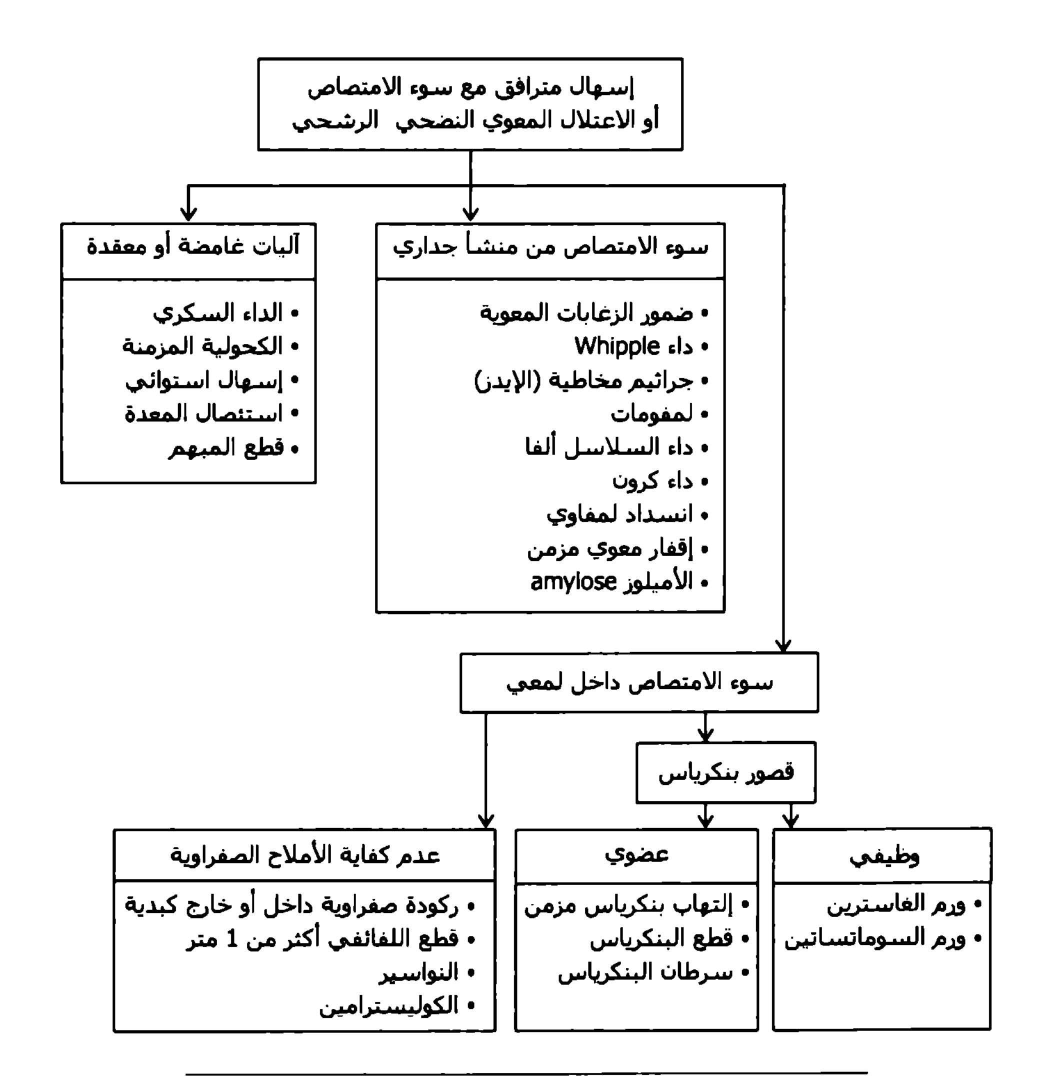
يمكن أن يرتبط سوء امتصاص الشحوم ذات المنشأ داخل اللمعي بـ:

1- عدم كفاية بنكرياسية خارج غدية: التهاب البنكرياس المزمن-سرطان البنكرياس-قطع البنكرياس وورم السوماستاتين.

2- إزالة تفعيل الليباز في العفج كما يلاحظ في تناذر زولينجر-أيلسون أو كثرة الخلايا البدينة mastocytose.

3- عدم كفاية الأملاح الصفراوية المرتبط بركود الصفراء المطول خارج الكبد أو داخله أو ناسور صفراوي أو هروب الرشح المعوي الناتج عن سوء امتصاص لفائفي بسبب إصابة لفائفية أو استئصال أكثر من 1 m من اللفائفي، أو معالجة بواسطة الكوليسترامين الذي يخلّب الأملاح الصفراوي، ويساعد على إطراحها المعوي.

العناصر الرئيسية للتشخيص السببي للإسهال ذي المنشأ الغدي الصماوي مع إسهال دهني		
الإصابة الغدية الصماوية	عناصر توجيه التشخيص	عناصر تأكيد التشخيص
تناذر زولينجر أليسون	أمراض قرحية عفجية. التهاب العفج. 10 mmol/h < DAB	فرط غاسترين الدم، اختبار مفرزين إيجابي.
داء الخلايا البدينة (الشرى الاصطباغي)	شرى، تصبغ جلدي، فرط إفراز حمضي 10 mmol/h < DAB (3% من الحالات).	هيستامين الدم > 500 pg/ml غاسترين الدم طبيعي، ارتشاح الخلايا البدينة في المخاطية العفجية.
ورم السوماتوستاتين	الداء السكري، حصوة مرارية، فرط كلور الماء المعدي، إسهال دهني.	ارتفاع واضح في سوماتوستاتين الدم، ورم بطني.



الأسباب المرضية للإسهال المترافق مع سوء الامتصاص

وبشكل تخطيطي نتوصل إلى:

1- الإسهال غير المترافق بإسهال دهني أو الإسهال غير الغزير يدل على كوليرا غدية صماوية.

2- الزيادة الواضحة في سرعة العبور مميزة لإسهال الأورام الكارسينوئيدية (السرطاوية) أو فرط نشاط الدرق أو سرطان الدرق النخاعي.

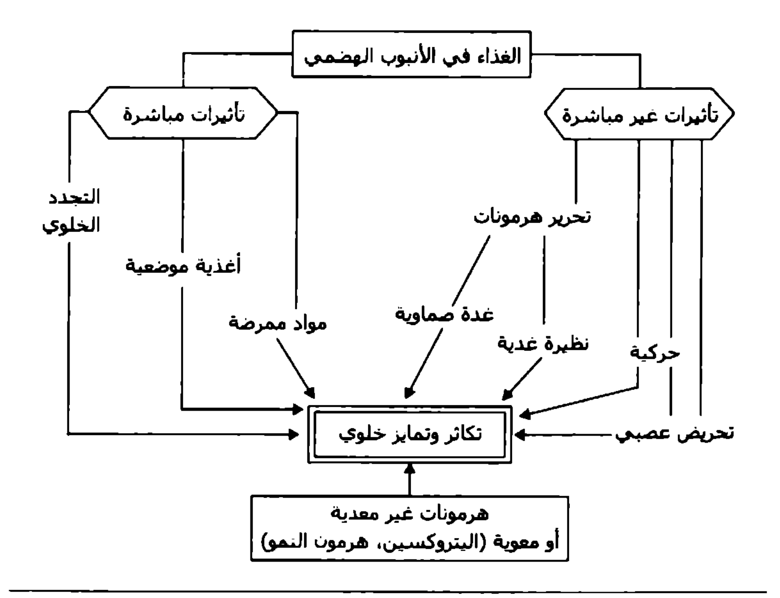
3- إن سوء الامتصاص الليبيدي شائع جداً أثناء SZE وورم السوماتوستاتين.

مميزات البراز في تناذرات فرط الوظيفة الغدية الصماوية					
	SZE تناذر زولينجر اليسون	ورم VIP	ورم سرطاوي	سرطان الدرق النخاعي	داء الخلايا البدينة
عدد مرات التبرز / اليوم					
< 5	+	+/-	+	+/-	++
< 10	+	++	++	+++	0
حجم البراز					
< 1000 ml	+++	0	++	+++	++++
> 3000 ml	0	+++	+/-	0	0
بوتاسيوم الدم <3.5 mmol/l	+	++++	+	+/-	
إسهال دهني > 6 g / 24 h	++++	+/-	+++	+++	++
خزعة عفجية غير طبيعية	+++	+/-	0	0	++
D-xylose غير طبيعي	+++	+/-	++	0	+

0=0%: +/-=> 20%: +=20-40%: ++ = 40-60 %: +++ = 60-80%: ++++ = 80-100%

الاغتذائية والهرمونات الهضمية

- في الشروط الطبيعية، يتم الحفاظ على التعداد الخلوي للمخاطية الهضمية والمعدية والبنكرياسية في حالة ثابتة بسبب التوازن بين عمليات التخريب وإعادة التوالد.
- تؤدي عدم كفاية إنتاج أو زيادة خسارة الخلايا إلى قرحة أو ضمور.
- على العكس من ذلك، يؤدي الإنتاج المفرط أو إطالة مدة حياة بعض الأنواع الخلوية إلى فرط تنسج. ولكن بالنسبة لبعض الخلايا الغدية الصماوية (خلايا ECL ...) التي تستطيع إعادة توليد نفسها اعتباراً من نفسها بواسطة الانقسام، فإن أغلب خلايا مخاطية الأنبوب الهضمي ناتجة عن هجرة وتمايز الأرومات المتوضعة في قاعدة الغدد. وبالتالي تعتمد ظاهرة Turn-over الخلوي بشكل مباشر على زمن الهجرة.
- إن مخاطية الأنبوب الهضمي هي أحد أنسجة العضوية التي يحدث فيها Turn-over (التجدد) بزمن أسرع. فهذا الزمن في مستوى المخاطية المعدية حوالي 4-6 أيام، و90 يوماً بالنسبة للخلايا الجدارية وهذا الزمن أقصر في مستوى خلايا المعي الدقيق (يومان)، والقولون (3-4 أيام). إن تكاثر ونمو المخاطية متوازن نتيجة تقشر exofilation الخلايا السطحية.
- تنظيم النمو الخلوي يتأثر بالعوامل الهرمونية المعتمدة والمستقلة عن الغذاء من جهة، ومن جهة أخرى بالعوامل غير الهرمونية التي تدخل بواسطة التغذية.



تكاثر وتمايز خلايا الأنبوب الهضمي: دور العوامل الغدية-العصبية

يمكن أن تكون تأثيرات الغذاء مباشرة أو غير مباشرة

تتم التأثيرات المباشرة بواسطة:

1- زيادة التقشر التي تحرض، بآلية غير مفسرة جيداً، التجديد الخلوي (دور كالوني).

2- الوارد الموضعي لمواد غذائية.

3 بواسطة بعض مكونات الغذاء كعوامل النمو المباشرة بشكل مستقل عن قيمتها الغذائية.
حيث ترتبط التأثيرات المباشرة للتغذية بتحرر هرمونات ذات فعالية نظيرة غدية أو غدية صماوية والتأثير على الحركية أو التحريض العصبي.

4- بعيداً عن التغذية، يعتمد تنظيم حوادث التجديد الخلوي على هرمونات استقلابية غير هضمية كالثيروكسين وهرمون النمو.

تأثيرات الببتيدات العصبية- الهرمونية على اغتذائية المخاطية الهضمية والبنكرياسية

- تعتبر هرمونات مثل الغاسترين والكولي سيستوكينين والغلوكاغون المعوي والسوماتوستاتين والببتيدات العصبية مثل GRP أو ببتيدات أخرى مثل عامل النمو البشري (EGF) أو الغاسترون البولي الذي تنتجه الغدد اللعابية وغدد Burner العفجية وعامل النمو المماثل للإنسولين I (السوماتوميدين C) أو المماثل للإنسولين II (IGF) وعوامل تنتجها الصفيحات الدموية أو المصورات الليفية أو البالعات، مواد ذات تأثير اغتذائي بالنسبة للمخاطيات والبنكرياس .

- تؤثر هذه المواد على الاغتذائية بواسطة:

1- تحريض عمليات التضاعف الخلوي بمساعدة دخول الخلايا المتمايزة (المرحلة G0) في دورة التضاعف الخلوي.

2- أو بالتأثير على عمليات النضج والتمايز الخلوي.

- يرتبط تدخل الهرمونات بتفعيل المستقبلات الغشائية النوعية. ولا يستطيع هرمون ما أن يؤثر على الإغتذائية الخلوية إلا إذا كان على أغشية الخلايا مستقبلات موافقة له.

- يعارض السوماتوستاتين التأثير الاغتذائي للغاسترين.

التأثيرات الاغتذائية (التكاثر-النضج) للببتيدات الرئيسية العصبية-الهرمونية (PNH) على الأنبوب الهضمي والبنكرياس الطبيعي: طبيعة الخلايا المعنية

PNH	المعدة	المعي الدقيق	القولون	البنكرياس
الغاسترين	خلايا جدارية مخاطية خلايا ECL	خلايا ظهارية	خلايا ظهارية	+
GRP	خلايا G	–	–	–
CCK	–	–	–	+
الغلوكاغون المعوي	–	خلايا ظهارية	–	+

الهرمونات وتكاثر الأورام الهضمية والبنكرياسية

- باعتبار تأثيرات الهرمونات الهضمية على حوادث التكاثر الخلوي للمخاطية الهضمية والبنكرياس، فمن المنطقي التساؤل عن الدور المحتمل لهذه الهرمونات على توليد السرطان وتكاثر الخلايا الورمية للأنبوب الهضمي والبنكرياس.

الهرمونات وتوليد السرطان

- لم يتم التحقق تجريبياً من فرضية الدور المساعد لفرط غاسترين الدم على السرطان المعدي أو القولوني أو CCK على سرطان البنكرياس. إن نتائج الدراسات متناقضة في هذا الخصوص.

تأثيرات الهرمونات على التكاثر الورمي

- إن الدراسات حالياً ذات طبيعة تجريبية، ولا تتعلق في أغلب الحالات إلا بتأثير الهرمونات (الغاسترين-CCK-السوماتوستاتين) على نمو مزارع السلالات الخلوية الآتية من أورام بشرية أو حيوانية.
- إن تأثير هرمون على خلية ورمية ليس ممكناً إلا إذا كان على الغشاء مستقبلٌ نوعيٌ موافق. إن دراسة المستقبلات على الخلايا الورمية هي واسطة من أجل توقع الفعالية المحتملة لعلاج الهرمون.

تأثيرات الببتيدات العصبية-الهرمونية على تكاثر الخلايا السرطانية الآتية من الأنبوب الهضمي والبنكرياس		
PNH	منشأ الخلايا الورمية	وجود مستقبل غشائي خلوي
الغاسترين	↑ الورم الغدي المعدي ↑ الورم الغدي القولوني	خلايا K معدية خلايا K قولون، بنكرياس، عفج
CCK	↑ سرطان المجاري الصفراوية ↑ Cancer الغدي البنكرياسي	
سوماتوستاتين	↓ ورم كارسينوئيدي (سرطاوي) ↓ ورم المفرز للإنسولين	خلايا K البنكرياسية

* تحريض : ↑ تثبيط : ↓

الأورام الظهارية وإنتاج الهرمونات (الإفراز خارج الغدي)

- إن بعض الأورام الظهارية للأنبوب الهضمي أو البنكرياس قادرة على إطلاق مواد (TGF–GRP–EGF–IGF) لها فعالية اغتذائية محرضة أو مثبطة للتكاثر الخلوي الورمي. حيث تستطيع هذه الهرمونات أن تؤمن تحكماً ذاتياً للنمو الورمي.

التعويضات العلاجية

- تسمح هذه النتائج الأولى بالأمل في الحصول على طريقة علاجية جديدة لبعض الأورام الهضمية أو البنكرياسية بفضل استخدام:

1- شادات مثبطة لإطلاق الهرمونات المحرضة للتكاثر الورمي (مثل السوماتوستاتين).

2- ضادات الغاسترين أو CCK.

3- مواد محرضة لإنتاج ذاتي غدي، من قبل الورم نفسه، لمود مثبطة للتكاثر الورمي.

إمراضياً

- تتغير اغتذائية الأنبوب الهضمي في حالات متعددة، حيث تكون الهرمونات الهضمية متورطة فيها.

1- التغذية الوريدية المستمرة والمطولة يمكن أن تؤدي إلى نقص اغتذائية الأنبوب الهضمي وبشكل خاص، المعي الدقيق في غياب مرور الأغذية إلى مستوى الأمعاء وغياب التحريض الهرموني.

2- بعد الاستئصال الواسع للمعي الدقيق أو قطع اللفائفي يمكن أن يؤدي التحرر المفرط للغلوكاغون المعوي وPYY إلى فرط اغتذائية المخاطية المعوية الدقيقة.

3- بعض أنماط التغذية تؤدي إلى تحريض هام لـ CKK (مثل طحين الصويا). يمكن أن تؤدي هذه التغذية الخاصة إلى فرط اغتذائية البنكرياس.

4- استئصال غار المعدة الذي يلغي إنتاج الغاسترين، وخاصة عندما يترافق بمغاغرة نمط Billroth II، يؤدي إلى ضمور المخاطية المتبقية. ويؤثر بشكل أساسي على الخلايا الجدارية.

5- مستوى الحموضة المعدية يؤثر بشكل مباشر على عدد الخلايا الغدية الصماوية في المخاطية الغارية. في حالة نقص الكلوريدية أو اللاكلوريدية بعد استئصال المبهم أو في حالات التهاب المعدة الضموري نمط A، نلاحظ زيادة عدد الخلايا G الغارية وتناقص عدد الخلايا D (خلايا مفرزة للسوماتوستاتين) مع زيادة نسبة: عدد خلايا G\عدد خلايا D.

وفي حالة فرط الحموضة المعدية (حالة تناذر زولنجر أليسون) ينخفض عدد خلايا G، بينما لا يتغير عدد خلايا D .

6- في حالات فرط غاسترين الدم مهما كان سببه، نلاحظ فرط تنسج الخلايا الغدية الصماوية المعدية، ولاسيما الخلايا ECL، وفي بعض الحالات ظهور أورام كارسينوئيدية (سرطاوية).

تجريبياً

لدى الفأر:

- ترتبط درجة فرط التنسج مباشرة مع مستوى غاسترين الدم ومدة التحريض، يؤثر الغاسترين بتحريض حوادث الانقسام الخلوي للخلايا ECL، وبدرجة أقل، بتحريض هجرة الخلايا الأرومية للغدد المحمضة.
- هذا يفسر لماذا يزيد فرط التنسج خلايا ECL أكثر من الخلايا الجدارية.
- يظهر التأثير المحرض للغاسترين منذ الساعات الأولى. ويتراجع فرط التنسج في الشهر الذي يلي توقف التحريض.

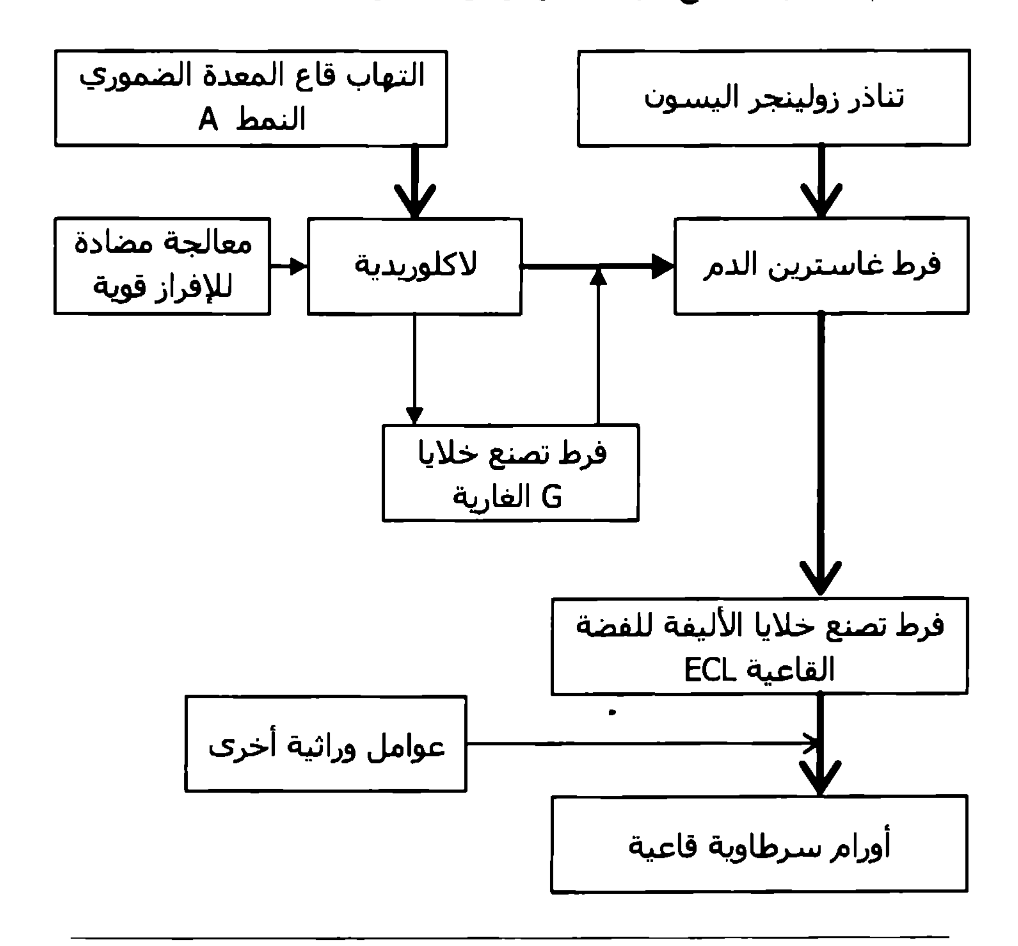
لدى الإنسان:

- إن المعطيات التجريبية ليست مستكملة بشكل دقيق، حيث توجد تغيرات هامة بين الأنواع. ومع ذلك يمكن الاعتراف بأن التأثير على تكاثر الخلايا ECL يرتبط بمستوى غاسترين الدم ومدة التحريض.
- بشكل منطقي، نستطيع أن نقدر أنه عندما لا تتجاوز قيمة غاسترين الدم الأساسية 3 أضعاف القيمة الطبيعية، فإن خطر فرط التنسج مهمل لدى الإنسان:

1- لم تلاحظ الأورام الكارسينوئيدية (السرطاوية) ECL حتى الآن إلا في حالات التهاب المعدة الضموري، وحالات SZE المترافق بـــ NEMI. وهذا يقترح تورط عوامل أخرى لفرط غاسترين الدم في تطور فرط التنسج البسيط إلى ورم كارسينوئيدي (سرطاوي) قاعي.

2- كذلك أثناء المعالجة المضادة للإفراز المعدي أو بعد استئصال المبهم حيث من غير النادر ملاحظة ارتفاع غاسترين الدم فإن خطر الورم السرطاوي غير مهمل.

3- إن مستوى غاسترين الدم ليس العامل الوحيد المسبب، لأنه بمستوى معتدل لغاسترين الدم، فإن فرط التنسج غير ثابت من مريض إلى آخر.



تواتر فرط غاسترين الدم، فرط تنسج الخلايا ECL، الكارسينوئيدات القاعية.

تناول الأطعمة والهرمونات الهضمية

- إن تناول الطعام عملية معقدة يعتمد التحكم بها على نوعية المتعة في تناول الأطعمة والإشارات العصبية والهرمونية الصادرة من القناة الهضمية ومن عوامل اجتماعية-ثقافية أخرى.

في الظروف الفيزيولوجية

- يحرض تناول الطعام إفراز الحموض المعدية وتحرر الهرمونات والببتيدات العصبية سواءً على المستوى المحيطي أو مستوى الجهاز العصبي المركزي.
- بين بداية تناول الطعام ونهايته تدور جميع سلاسل الحوادث الحيوية والحيوكيميائية ويلي ذلك توقف تناول الطعام (الشبع).
- بيّن Davis ومجموعته، منذ عام 1969، مستخدماً جرذان ذات دوران متصالب، وجود عامل هرموني لتخفيض تناول الطعام. وكانت هذه النتائج أساساً للأبحاث المكثفة التي سعت لتمييز عوامل الشبع المتحررة أثناء الوجبة.
- تقترح مجموعة من الدلائل الفارماكولوجية أن بعض الهرمونات المتحررة، استجابة للوجبة، تؤثر كإشارات محيطية للشبع. من بين الببتيدات التي تنقص تناول الطعام، نذكر بشكل أساسي الكولي سيستوكينين وbombésine الذين دُرِسا بشكل كبير لدى الإنسان. كما توجد هرمونات أخرى متضامنة لدى الإنسان.

تأثير الهرمونات الهضمية على تناول الطعام، معطيات تجريبية	
زيادة تناول الطعام	نقص تناول الطعام
بولي ببتيدات بنكرياسية	GRP ،Bombésine
غالانين	CCK
NPY	سوماتوستاتين
PYY	كالسيتونين
بيتا-إندورفين	نوروتنسين

تأثير CCK

آلية ومواقع تأثير CCK

- تأثيره المحرض على الشبع ما زال مجالاً للبحث. وإن مواقع تأثير CCK هي محيطية أو مركزية وتتوضع الألياف المبهمية الصادرة.
- اقترح Mac Hugh وMoran في عام 1982 أن تأثير CCK يكمن في الشبع، (الذي يعتمد على التدخل المبهمي في إبطاء التفريغ المعدي، الذي تتواسطه مستقبلات CCK المتوضعة في مستوى العاصرة البوابية).
- يدور الجدل حالياً حول هذه الفرضية، لأن CCK قادر على إنقاص الوارد الطعامي في غياب أي تراكم للوجبة في المعدة.

توقعات علاجية

- أنجز العديد من التجارب لدى الإنسان لمعالجة بعض اضطرابات تناول الطعام.
- نظرياً، إن للضادات النوعية لمستقبلات CCK تأثيراً يميل لزيادة تناول الطعام والعبور المعدي.
- تفتح هذه الخاصية للضادات توقعات علاجية في مجال بعض الحالات القهمية كالقهم العقلي.
- يجب التعرف على حدود هذه التوقعات، فمن جهة، هذه الببتيدات فعالة بالطريق الفموي، ومن جهة أخرى، لم تحدد الدراسات بعد المساهمة الدقيقة للتأثير المحيطي والتأثير المركزي لـــ CCK في السلوك الطعامي.

الأورام الغدية الصماوية للأنبوب الهضمي والبنكرياس

عموميات

التسمية

- كان يطلق مصطلح "ورم كارسينوئيدي = سرطاوي" في الماضي على الأورام المفردة المتطورة اعتباراً من خلايا غدية صماوية أليفة للتلوين المعوي (خلايا **EC**) أو من خلايا شبيهة بالأليفة للتلوين المعوي (خلايا **ECL**).
- حالياً، نصنف تحت هذا المصطلح جميع أشكال الأورام التي لها بنية من نمط كارسينوئيدي (سرطاوي). وهذه حالة جميع أورام الجهاز العصبي الغدي الصماوي باستثناء الورم المفرز للإنسولين والسرطانات النخاعية للدرق والأورام نظيرة العقدية.
- تأخذ الأورام غالباً اسم إفرازها المسيطر.

المنشأ والتصنيف النسيجي

- تتطور الأورام الغدية الصماوية للأنبوب الهضمي (**TD**) والبنكرياس اعتباراً من خلايا أرومية تنتمي لجهاز **APUD** الموزع على طول الأنبوب الهضمي **TD** والبنكرياس.
- يشك بالطبيعة الغدية الصماوية للأورام نسيجياً عند تماثلها مع البنى الجزرية لجزر لانغرهانس في البنكرياس، وعلى أساس 3 حقائق:

  1- ورم خلايا منظمة.

  2- انتظامها في حبال أو كتل أو عرضياً

  3- إحاطتها بشبكة وعائية مهمة.

البنى النسيجية للأورام الغدية الصماوية تصنيف Soga et Tazawa		
النمط	البنى المسيطرة	التمثيل التخطيطي
A	حبال ثخينة وكتل سميكة تتبرعم بحبال رفيعة	
B	أشرطة أو صفوف متفاغرة	
C	مظهر (سنخي) وبنية وردية أو معنبة كاذبة	
D	مظهر حاجزي (صفوف) غير متمايزة وذات بنية لبية (نخاعية)	
Mixte	أورام ذات بنية مشتركة لعدة مظاهر سابقة.	

- يمكن أن يحتوي ورم ما على عدة أنواع خلوية غدية صماوية (ورم مختلط). حيث تثبت الدراسة المناعية الخلوية الكيميائية للأورام الغدية الصماوية الهضمية والبنكرياس أن 50-70% من هذه الأورام مختلطة.
- يمكن تشارك وجود عدة أنماط خلوية. حيث توجد الخلايا **PP** على الغالب في مستوى البنكرياس، ويمكن أن تمثل **40%** من الخلايا الورمية.
- يحتمل وجود علاقة داخلية وظيفة منظمة في هذه الأورام المختلطة ولاسيما تلك الحاوية على الخلايا **D**.
- يسمح وجود هذه الأورام المختلطة بفهم سبب عدم احتواء النقائل في بعض الحالات على النمط الخلوي المسيطر للورم البدئي.

الفعالية الإفرازية

- إن خلايا الجهاز **APUD** قادرة على التمايز إلى فعاليات إفرازية حقيقية. وهذه الأورام متعددة الغدية غالباً، وتنتج مركبات مختلفة كالأمينات الحيوية (السيروتونين–الكاتيكول أمين–الهيستامين) والببتيدات العصبو–هرمونية والبروستاغلاندينات.
- تطلق **40-50%** من الأورام الغدية الصماوية الهضمية أو البنكرياسية في الدوران العديد من أنواع الهرمونات.
- من النادر أن يعبر عن هذا الإفراز المتعدد بتضاعف فرط الوظيفة الغدية الصماوية (أقل من **1%** من هذه الأورام).
- من الشائع في حال الورم البنكرياسي وجود ارتفاع في القيمة البلازمية لـ **HPP**. وإن قيمة **150 pmol/l** توجه لورم غدي صماوي في البنكرياس، ولكن يمكن مشاهدتها أيضاً في حالة الورم الكارسينوئيدي (السرطاوي).
- يمكن وجود احتمالات متعددة من فرط الوظيفة الإفرازية:

1- يقال عن الورم إنه غدي نقي **orthocrine** إذا كان يفرز هرمونات تطلق طبيعياً في العضو الذي يولد فيه (على سبيل المثال: ورم الإنسولين، ورم الغلوكاغون).

2- يقال عن الورم إنه نظير غدي إذا كان ينتج هرمونات لا يطلقها العضو الذي يولد فيه. مثال الورم الغاستريني البنكرياسي.

3- يقال عن الورم أنه غدي مزدوج **amphicrine** إذا كان ينتج، علاوة على إفرازه الغدي الصماوي، إفرازاً غدياً خارجياً من النمط المخاطي.

4- لا يوجد توازن بين حجم الورم وشدة تناذر فرط الوظيفة الغدية الصماوية.

5- إن تناذر فرط الوظيفة الغدية الصماوية غير ثابت، إن 15% من الأورام الغدية الصماوية للبنكرياس غير وظيفية لأسباب مختلفة:

- يفرز الورم كميات غير فعالة (PP، سلائف أو منتجات انشطار السلائف الغير فعالة) أو كمية ضعيفة جداً من الهرمونات في الدم الوريدي البوابي ليذهب للدوران الدموي المحيطي.
- يصطنع الورم ويخزن منتجات، ولكنه لا يفرزها. ويكشف عن طبيعته الغدية الصماوية سواء بالدراسات المناعية-النسيجية-الكيميائية أو بخصائص الحبيبات بواسطة المجهر الإلكتروني.
- لا يصطنع الورم أي هرمون؟ تقترح الطبيعة الغدية الصماوية للورم عند انتمائه لجهاز APUD. (Amine Precussor Uptake Decarboxilation)

التوضع

- فيما عدا الأورام الكارسينوئيدية (السرطاوية) التي تتطور بشكل مفضل على الأنبوب الهضمي، فإن أغلب الأورام الغدية الصماوية (75-80% من الحالات) تتطور في مستوى البنكرياس، ولكنها لا تمثل سوى 0.5% من أورام البنكرياس.

الخباثة والتطور

- يتعلق تواتر خباثة الأورام الغدية الصماوية من جهة بنوع الورم، ومن جهة بفترة التطور التي تعتمد على حجم الورم.
- كما أن الأورام غير المفرزة، والصامتة لوقت طويل، والتي تستطيع بلوغ حجم هام، خبيثة في 90% من الحالات أثناء التشخيص.
- لا ينبغي تأكيد الخباثة إلا بوجود نقائل عقدية كبدية أو غيرها.
- إن اللانمطيات الخلوية هي عناصر ضعيفة الحساسية، وليست نوعية من أجل تشخيص الخباثة.

- يوجد دائماً، من الناحية النسيجية، عدم تأكد من خباثة ورم غدي صماوي. ولكن يجب التحسب لخباثة الورم دوماً، باستثناء حالة ورم الإنسولين.
- يمكن توقع تطور الأورام الغدية الصماوية بصعوبة، وهي وسطياً أبطأ من الأورام الأخرى الخبيثة. وقد لوحظت حياة مطولة حتى عندما يكون الورم نقائلياً (أكثر من **10** سنوات في بعض أورام المعدة).
- يمكن أن يكون التطور المميت ناتجاً عن تناذر فرط الوظيفة الهرمونية (مثال: داء قلبي للتناذر الكارسينوئيدي = سرطاوي) أو اشتداد التناذر الورمي.

التسميات الشائعة والمنشأ الخلوي والإفراز المسيطر وتوضع الأورام الغدية الصماوية للأنبوب الهضمي والبنكرياس

	النمط الخلوي	الإفراز المسيطر	التوضع	
			بنكرياس	خارج بنكرياسي
كارسينوئيد (ورم سرطاوي)	EC ECL	سيروتونين		الزائدة–المعي الدقيق. الشرج–القصبات–المعدة
ورم الإنسولين	B	إنسولين (PP، غلوكاغون)	%80-70	%2
ورم الغاسترين	G	الغاسترين (PP، غلوكاغون، إنسولين)	%80-70	20-30% عفج، معدة. مبيض.
ورم الغلوكاغون	A	غلوكاغون (إنسولين، pp)	%99	%1 كلية
ورم V.I.P		V.I.P	%80	%20 العقد العصبية
ورم السوماتو ساتين	D	سوماتوستاتين	48/27	11/48 عفج
ورم PP	PP	pp	19/21	
ورم النورتنسين	NT	نورتنسين	6/7	

المشكلات العامة للتشخيص

يوضح تشخيص الورم الغدي الصماوي في حالتين:

1- عند اكتشاف ورم بنكرياسي أو هضمي أو نقائل كبدية أو أورام أخرى. وهنا يجب تحديد منشئها وطبيعتها الغدية الصماوية. وهذه بشكل خاص حالة الأورام اللاوظيفية.

2- أمام جدول سريري متوافق مع تناذر فرط الوظيفة، وبعد ذلك يتم إثبات العملية الورمية.

إثبات تناذر فرط الإفراز الهرموني

- لا يكفي اكتشاف فرط هرمون الدم من أجل وضع تشخيص فرط الإفراز الورمي. لكن يستدل على منشئه الورمي عن طريق خواصه الشديدة غير المنتظمة والتحرر المسيطر لأشكال جزيئية هرمونية أولية.

يجب تذكر:

1- أن الارتفاع الشاذ في القيمة البلازمية للعديد من الهرمونات المتزامنة ليس بالضرورة تناذر الأورام المتعددة، فقط يكون ناتجاً عن إفراز متعدد لورم مفرد.

2- أن غياب فرط هرمون الدم لا يستبعد إمكانية الورم الغدي الصماوي (ورم غير مفرز).

التشخيص الطبوغرافي للعملية الورمية

- تختلف صعوبة هذا التشخيص في بعض الحالات، الورم البدني ضخمٌ أو مترافق بنقائل كبدية كاشفة أو يمكن التعرف عليه بسهولة (vipome، ورم الغلوكاغون، ورم السوماتوستاتين).
- عندما يكون الورم صغير الحجم كورم الإنسولين أو الغاسترين، فإن الاكتشاف الطبوغرافي أكثر دقة وصعوبة:

1- يساعد الإيكوغرافي و التصوير الطبقي المحوري بشكل بسيط، ويبدو أن التصوير بالإيكو الصوتيّ للبنكرياس، بعد النتائج الأولى، استقصاءٌ حساسٌ جداً.

2- إن التصوير الشرياني، وبالاعتماد على غنى الورم الوعائي، أكثر حساسية أحياناً من أجل تشخيص النقائل الكبدية.

3- تمثل المعايرات الهرمونية التدرجية استقصاءً صعباً تقنياً، لا يمكن إجراؤه إلا في بعض المراكز المختصة. ولا يجرى هذا الاستقصاء إلا من أجل توضيح ورم الإنسولين الذي لا يمكن التعرف عليه بالتصوير الشرياني أو التصوير الصوتي. ويمكن أن لا يكتشف الورم بالرغم من كل هذه التقنيات.

4- إن شق البطن الذي يدعم قدر الإمكان بالإيكو قبل الجراحي، هو الوسيلة الوحيدة أحياناً من أجل كشف الأورام الصغيرة واستئصالها.

5- يناقش إجراء شق البطن في حالة **NEM** وإن التكاثر الورمي، في هذه الحالة، يشكل في أغلب الأحيان مظاهر ورم غدي صغير و دقيق منتشر أو فرط تنسج بنكرياسي يتجاوز إمكانية أي استئصال جراحي.

الأورام الكارسينوئيدية (السرطاوية)

التعريف

- سيدرس في هذا الفصل الأورام المتطورة اعتباراً من خلايا **Kulchitsky-Masson** الغدية الصماوية المعوية- الأليفة للكروماتين (خلايا **CE**) أو الخلايا الشبيهة بالمعوية-الأليفة للكروماتين في قاع المعدة (**ECL**)..

الوبائية

- تقدر نسبة حدوثها بـ **1.5** حالة لكل **100000** إنسان.

1. يحدث في عمر أصغر وسطياً من الأورام الغدية الصماوية الأخرى.
2. تحدث لدى النساء أكثر من الرجال.

التوضع

التوضع الهضمي

- يتطور **40-50%** من الأورام الكارسينوئية (السرطاوية) لخلايا **EC** في مستوى الأنبوب الهضمي (**1.5%** من سرطانات الأنبوب الهضمي).
- إن التوضعات في الزائدة الدودية واللفائفي والمستقيم هي الأكثر شيوعاً.

التوضع خارج الهضمي

- تتطور الأورام الكارسينوئيدية (السرطاوية)، في **10%** من الحالات، خارج الأنبوب الهضمي (القصبات بالأخص، وبشكل نادر في التيموس والمبيضين).

الأورام السرطاوية للأنبوب الهضمي: التوضع، احتمال الإصابة والانتقالات والتناذرات دراسة لـ n=3625 حالة تناذر سرطاوي بحسب sanders			
التوضع	احتمال الإصابة (%)	احتمال الانتقالات (%)	احتمال التناذر السرطاوي* (%)
الزائدة	44	6	0.12
اللفائفي–الصائم	22	37	3.9
المستقيم	19	15	0.3
المعدة	2.7	58	3
الكولون	2.6	36	7
العفج	2.2	26	1
جيب راتكه	1.3	22	13

* التناذر السرطاوي = هو عبارة عن أورام سرطاوية مع فرط إفراز للسيروتونين بكميات كبيرة.

المعطيات التشريحية- المرضية

- تعتمد البنية النسيجية والفعالية الأنزيمية والاحتمال النقائلي للأورام الكارسينونيدية (السرطاوية) في خلايا EC على المنشأ الجنيني لمكان الورم البدئي.
- نميز بحسب المنشأ الجنيني 3 أجزاء من المعي البدئي: المعي الأمامي أو forgut، المعي المتوسط أو midgut والمعي الخلفي أو hindgut.
- إن الأورام الكارسينوئيدية (السرطاوية) ذات حجم صغير عادة < 2 cm صلبة ذات لون مصفر تتطور بدئياً في الطبقة تحت المخاطية.
- إن مظهر الحبيبات في ME وتحليل المحتوى الهرموني الخلوي هي عناصر توجيهية من أجل تحديد منشأ الورم.

تهاجر الخلايا المعوية الأليفة للكروماتين (Kulchitsky) المشتقة من الأرومة الخارجية إلى المعي البدئي			
	الأمامي FOREGUT	المتوسط MIDGUT	الخلفي HINDGUT
	القصبات	الصائم	القولون المستعرض
	المعدة	اللفائفي	القولون النازل
	العفج	الزائدة	المستقيم
	البنكرياس	المستقيم	
البنية النسيجية	نمط B	نمط A أو C	نمط D
أليفة للتلون بالفضة	نعم	نعم	لا
الألفة للتلون بالفضة	لا	نعم	لا
ME حبيات لونية	حبيبات صغيرة الشكل +	حبيبات عديدة الشكل +	لا شيء أو حبيبات كبيرة مستديرة. ؟
محتوى الورم من السيروتونين	منخفض	مرتفع	غير قابل للكشف
الفعالية المونوأمينو أوكسيداز	+++	+	
الفعالية ثنائية الأمينو أوكسيداز	+	+++	
إفراز 5HTP أو ACTH	أحياناً	نادراً	أحياناً
نقائل عظمية	شائعة	نادرة	شائعة

الظروف والاكتشاف

- تبقى الأورام الكارسينوئيدية السرطاوية لا عرضية لوقت طويل.
- تكتشف الأورام في الزائدة الدودية والمنطقة المستقيمية والمعدية غالباً في مرحلة مبكرة، وتكون لا عرضية، وذلك أثناء استئصال الزائدة أو التنظير المستقيمي أو المعدي.
- تكتشف الأورام الأخرى، ولاسيما الأورام المتوضعة على المعي الدقيق نتيجة لتناذر ورمي أو تناذر كارسينوئيدي سرطاوي عندما تصل النقائل للكبد.

ظروف اكتشاف الأورام الكارسينونيدية (السرطاوية) ذات المنشأ الهضمي

أورام بدئية

فترة لا عرضية

أعراض مرتبطة بالسياق الورمي

نقائل (كبد، عظم)

تناذر كارسينوئيدي

اعتلال قلبي

وفاة

سنوات التطور

0 6 12 20

التوضع

الزائدة الدودية

المستقيم

أمعاء

أخرى

المعدة

الآلية المرضية

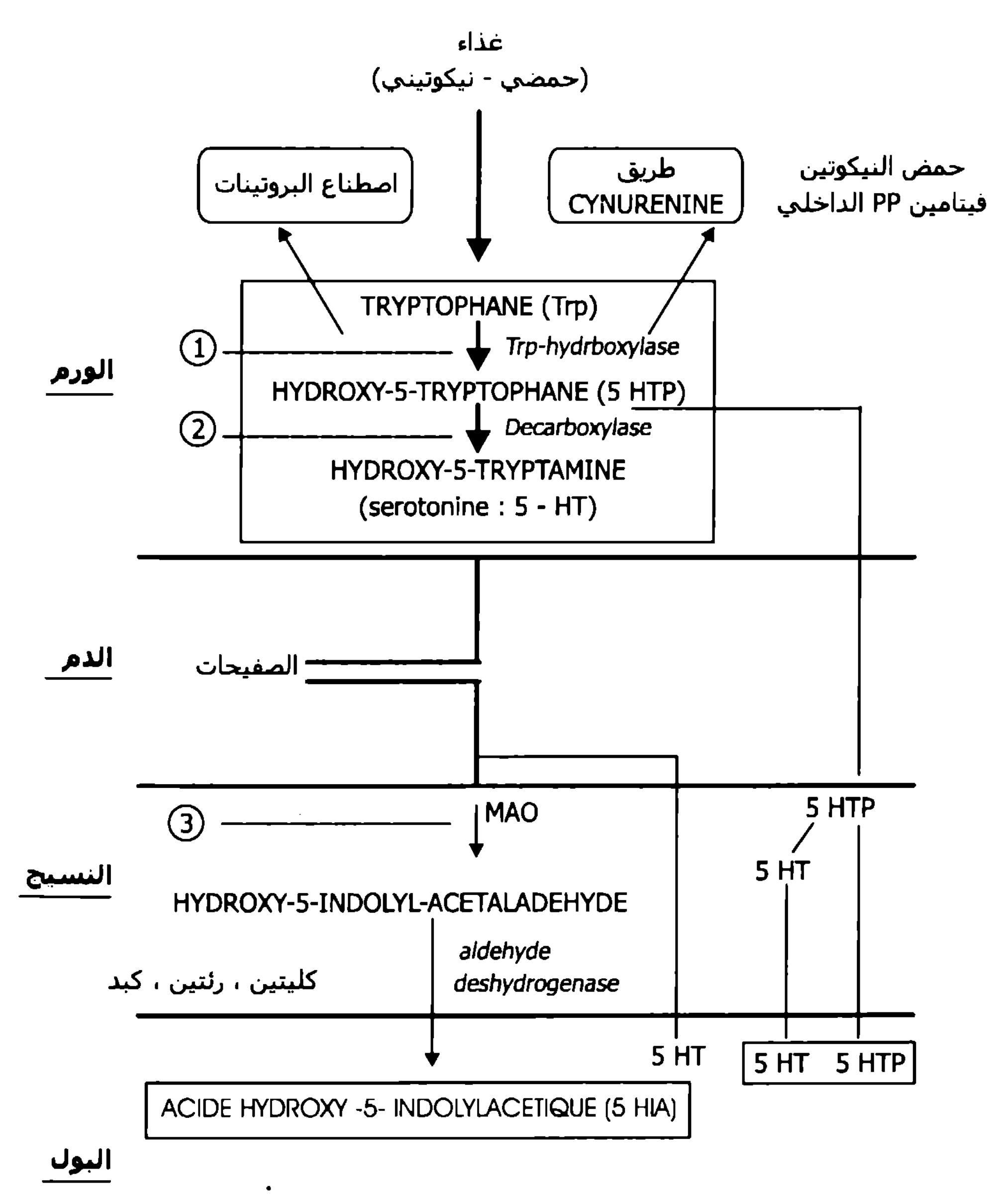
تذكرة باستقلاب السيروتونين

- يصطنع السيروتونين اعتباراً من التريبتوفان الآتي من التغذية. ويستخدم عادة 1% فقط من التربتوفان الغذائي في اصطناع السيروتونين.
- في حالة الورم الكارسينوئيدي (السرطاوي)، يستهلك معظم التريبوفان ويتحول استقلابه من أجل اصطناع السيروتونين. في بعض الحالات، يمكن أن يحول 60% من التريبوفان وبالنتيجة:
  1. نقص اصطناع البروتينات واحتمال حصول دنف.
  2. نقص اصطناع الفيتامين PP وخطر البيلاغرا الكاذبة.
- يخزن السيروتونين المصطنع من قبل الورم في حبيبات خلوية، أو يحرر في البلازما.
- تتم إزالة تفعيل السيروتونين في الدم عن طريق تخزينه في الصفيحات الدموية أو يستقلب في مستوى الكبد أو الرئة أو الكلية قبل إطراحه بشكل 5HIA في البول.
- ليس في بعض الأورام (الناشئة من foregut) الدي كاربوكسيلاز. وبالتالي تتوقف سلسلة الاصطناع عند 5-هيدروكسي تربتوفان.
- يمكن تحويل 5-هيدروكسي تربتوفان في النسج المحيطية (الكبد، الرئة، الكلية) إلى سيروتونين ويتم إطراحه بشكل 5-HIA أو سيروتونين.

إمراضية التناذر الكارسينونيدي (السرطاوي)

- يشترك فيها العديد من المواد التي تفرزها الأورام الكارسينوئيدية (السرطاوية).

الفيزيولوجيا المرضية الورم الكارسينوئيدي	
الأعراض	الآلية
Flush الاحمرار	الآلية معقدة وتتعلق بالنمط السريري. وقد اتهمت العديد من المواد الموسعة للأوعية: السيروتونين، البراديكينين الهيستامين والمادة P، البروستاغلاندينات، التاتكي كينين. لا يوجد تواز بين تغير القيم البلازمية لهذه المواد وظهور الاحمرار.
الإسهال	زيادة العبور المعوي: دور السيروتونين
تضيق القصبات	يرتبط بتحرر البراديكينين أو الهيستامين أو البروستاغلاندينات.
الإصابة القلبية	تليف الشغاف نتيجة لتراكم السيروتونين
عدم ثبات الضغط	تحرر السيروتونين



reactions bloquees par :① la parachlorophenylalanine -② methyl-Dopa -③ IMAO

استقلاب السيروتونين والورم الكارسينوئيدي (السرطاوي)

التناذر الغدي الصماوي

- إن التناذر الغدي الصماوي نادر. وعند ترافقه مع أورام هضمية فإنه يدل في أغلب الأحيان على أورام متطورة سابقاً. وفي 50% من الحالات ذو نقائل كبدية سابقة.
- في حالات أخرى يترافق بورم خارج هضمي يستطيع، خلافاً للورم الهضمي غير النقائلي، أن يصب إفرازاته في الدوران الجهازي قبل أن تستقلب في الكبد، كالورم القصبي أو الورم المسخي القندي.

احمرار الجلد

- يترافق مع الإسهال في 58% من الحالات. ويكون معزولاً في 5% من الحالات.
- يوجد أربع أنماط للاحمرار:

أ- الاحمرار الحمامي المنتشر:

- يحدث في المناطق العادية الاحمرار (الوجه، العنق، الوجه الأمامي للصدر)، وهو غير حكاكي. وتشتد أعراضه حتى 5 دقائق.

ب- الاحمرار الضارب للبنفسجي:

- يتوزع بشكل مشابه للنمط السابق، ولكن قد يستمر مدة أطول. يمكن أن يكون مستمراً ويعطي ألواناً زرقاء، ولاسيما في الوجه مع توسع الأوعية الشعرية. ويمكن أن يترافق باحتقان الملتحمة والدماع.

ج- الاحمرار المطول:

- يستمر ساعات أو أيام. يترافق بحمامى منتشرة واحتقان ملتحمي ودَمَع.
- الوجه محتقن مع زيادة إفراز اللعاب. وقد يترافق مع خفقان وانخفاض الضغط. ويشاهد عادة مع الكارسينوئيدات القصبية.

د- احمرار قرميدي أو الاحمرار بشكل خريطة جغرافية مع مناطق بيضاء:

- هو حكاكي يترافق مع فرط إفراز الهيستامين، ويرتبط غالباً بالكارسينوئيدات المعدية.
- يمكن أن يظهر الاحمرار عفوياً أو بتأثير عامل مطلق كالانفعال والتمرين وامتصاص بعض الأغذية كالكحول بشكل خاص. يمكن تحريض الاحمرار باختبارات محرضة، ولاسيما بالبنتاغاسترين (0.6 µg/kg I.V) أو الكحول (50% استجابة بعد حقن 10 ml إيتانول).

التشخيص التفريقي للاحمرار الكارسينوئيدي

1- احمرار بعد توقف الطمث (سن اليأس).

2- سرطان لب الدرق.

3- اعتلال أعصاب سكري.

4- تأثير بعض الأدوية.

5- هجمة الذعر.

6- الشرى الاصطباغي (داء كثرة الخلايا البدينة) mastacytose.

7- الصرع الذاتي.

الإسهال

- يترافق بالاحمرار في 58% من الحالات، ومفرد في 15% من الحالات.
- الإسهال دائم أو متقطع، حركي أي غزير (< 1 L/يوم في 60% من الحالات). ولكن التبرز متكرر (> 10/يوم في 45% من الحالات).
- لوحظ تناذر معتدل لسوء الامتصاص مع إسهال دهني في 8% من الحالات.

الآلام البطنية

- ترتبط مع فرط الحركية، وأحياناً مع تناذر تحت انسدادي ورمي يشتد بتليف المساريق المجاورة.

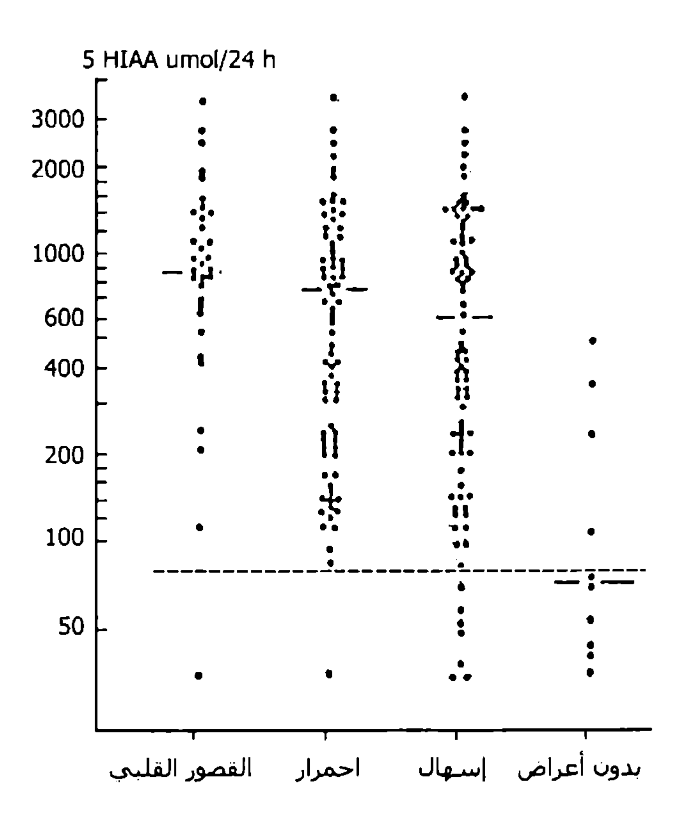
الإصابة القلبية

- تلاحظ بعد فترة طويلة في حوالي 30% من الحالات، وتسبب الموت في 36% من الحالات.
- ترتبط بتثخن ليفي في البطانة القلبية (الشغاف) للقلب الأيمن. لكنها لا تصيب العضلة القلبية والتأمور.
- يظهر بالإيكو تثخن الصمامات مثلثة الشرف والرئوية.
- إن إصابة القلب الأيسر نادرة، وتظهر دائماً بعد إصابة القلب الأيمن.
- تتجلى الإصابة القلبية سريرياً بقصور مثلث الشرف وتضيق رئوي وقصور القلب الأيمن.

الأعراض الأخرى

- يلاحظ، من بين الأعراض الأخرى، عدم ثبات التوتر الشرياني ولاسيما أثناء نوبات الاحمرار.
- كما يمكن حدوث تضيق قصبي عند الإجراء التخديري، يتحسن بـ **Methysergide** ويشتد بالكاتيكول أمينات. ويمكن تجنبه بإعطاء السوماتوستاتين وريدياً.

يوضح الجدول الموجود في الصفحة **31** القيم الموجودة لدى **103** مريض يعاني من ورم كارسينوئيدي (سرطاوي) مع نقائل نسبة إلى الأعراض المشاهدة.



المظاهر البيولوجية

يمكن إثبات فرط إفراز السيروتونين بواسطة:

أ- الإطراح البولي الشديد لمستقلبه حمض 5HIA:

- يجب إجراء المعايرة بنظام صارم في شروط أخذ العينة.
- على المريض أن يتجنب في الأيام السابقة للمعايرة:
  - الأغذية الغنية بالتربتوفان: الأفوكادور- الموز- البندق- الأناناس- الكيوي- (لأنها قيم إيجابية كاذبة).
  - الأدوية التي تثبط استقلاب السيروتونين: الفينوثيازين- ألفا ميتيل دوبا (لأنها تعطي سلبية كاذبة).
- يجمع البول على 24 ساعة في وعاء محمض محفوظ في الثلاجة.
- الإطراح البولي الطبيعي لحمض 24/5HIA ساعة هو 24/2-8 mg ساعة.
- إن القيم التي تزيد على 24/10 mg ساعة (55 µmol) هي قيم موجهة، والقيم التي تزيد عن 24/30 mg ساعة (165 µmol) هي قيم نوعية عملياً.
- يمكن أن يكون ارتفاع حمض 5HIA متقطعاً. لا يستبعد الإطراح الطبيعي لـ 5HIA على 24 ساعة التشخيص.

ب- ارتفاع القيم الدموية للسيروتونين

- إن السيروتونين محتوى بشكل شبه حصري في الصفيحات الدموية، وبالتالي يجب معايرة السيروتونين على البلازما المسحوبة الصفيحات PDP يشير ارتفاعه فوق (142 µmol/l) 0.25 mg/l (1 mg سيروتونين=5.7 µmol) إلى تشخيص الورم الكارسينوئيدي (السرطاوي).
- يمكن أن يسبق ارتفاع السيروتونين ظهور التناذر الكارسينوئيدي (السرطاوي) ويترافق في البداية مع إطراح بولي طبيعي لحمض 5HIA.

ج- الإطراح البولي الشديد للسيروتونين < (0.20mg/24hأو1.4µmol/24h)

- يمكن ملاحظة إطراح حمض 5HIA طبيعي أو مرتفع قليلاً. وهذه حالة الأورام غير الحاوية على دي كاربوكسيلاز.

د- **العديد من المواد الأخرى**

- وجدت في الورم أو الدم الجائل للمرضى الذين يظهرون ورماً كارسينوئيدياً والأكثر شيوعاً هي: المادة P 15%، الكاتيكول أمينات 10%، البروستاغلاندينات 10% الغاسترين 10%، الهيستامين 8%.

الأورام الكارسينوئيدية (السرطاوية) بحسب توضعها

الأورام الكارسينوئيدية (السرطاوية) للمعي الدقيق

- تمثل حوالي 13-14% من أورام المعي الدقيق و17-46% من أورام المعي الدقيق الخبيثة. وتحدث بشكل رئيسي في مستوى اللفائفي الانتهائي وقرب مصراع Bauhin.
- الأمر التشريح الأساسي هو الغزو المبكر العقدي حتى عندما يكون الورم صغير الحجم، حيث يقدر أن 20% من هذه الأورام أصغر من 1 cm.

يقوم التشخيص بالايكوغرافي على

1- على عبور المعي الدقيق الذي يسمح بكشف الورم في حوالي 50% من الحالات. ويستدل عليه إما بحدوث التضيق أو غالباً، أو بتقلص ليفي مساريقي. وهذا ما يميز العروة الورمية.

2- الإيكوغرافي والتصوير الطبقي المحوري الذي يظهر غالباً الإصابات العقدية أكثر من الورم نفسه.

3- التصوير الشرياني الذي يظهر (في أكثر من 80% من الحالات) الشذوذات الموجهة، ولكنها ليست نوعية، كالمظهر النجمي للأوعية المستقيمية (مظهر ثابت سريرياً)، كما يسمح التصوير الشرياني بالبحث عن النقائل الكبدية.

4- مؤخراً، اقترح إجراء التصوير الومضاني لتثبت الميتا ايودو بنزيل غوانيدين (MIBG)، وهو مماثل للكاتيكول أمينات، الموسوم، والذي استخدم سابقاً من أجل إيجاد ورم القواتم وأورام المصورات العصبية. ولا تقترح هذه التقنية إلا عندما لا يمكن إظهار وجود أي ورم على الرغم من عدم الثقة القوية بها تشخيصياً.

المعالجة

1- جراحية بشكل أساسي. وتقوم على استئصال كبير للمعي الدقيق والمساريقات الموافقة بسبب تكرار الامتداد العقدي عندما يتوضع الورم في اللفائفي الانتهائي.

2- يحتم استئصال وإزالة العقد إجراء تضحية كبيرة لفائفية وقطع نصف القولون الأيمن.

3- يجب إزالة النقائل الكبدية في كل مرة تكون فيها وحيدة أو متوضعة في فص واحد، سواء عند إجراء الجراحة أو في وقت لاحق.

الأورام الكارسينوئيدية (السرطاوية) للمستقيم

- تكتشف عادة بالصدفة أثناء الفحص التنظيري (1/2500 تنظير للمستقيم) وهي لا تمثل سوى 1% من الأورام المستقيمية.
- حجمها: 0.5 cm في أكثر من 70% من الحالات.
- تظهر بشكل زوائد لاطئة (دون عنق) مغطاة بمخاطية طبيعية.
- إن الكارسينوئيدات المستقيمية غير مفرزة إلا نادراً.
- تتطور ببطء، ومفردة، ويبدو أن الأورام التي تزيد عن 2 cm هي التي يعتقد أنها تشكل نقائل.
- يمكن أن يكون الاستئصال التنظيري كافياً بالنسبة للأورام الأقل من 2 cm.
- يجب أن تكون المعالجة جراحية من أجل الأورام التي تزيد عن 2 cm، أو التي تغزو الطبقة العضلية.

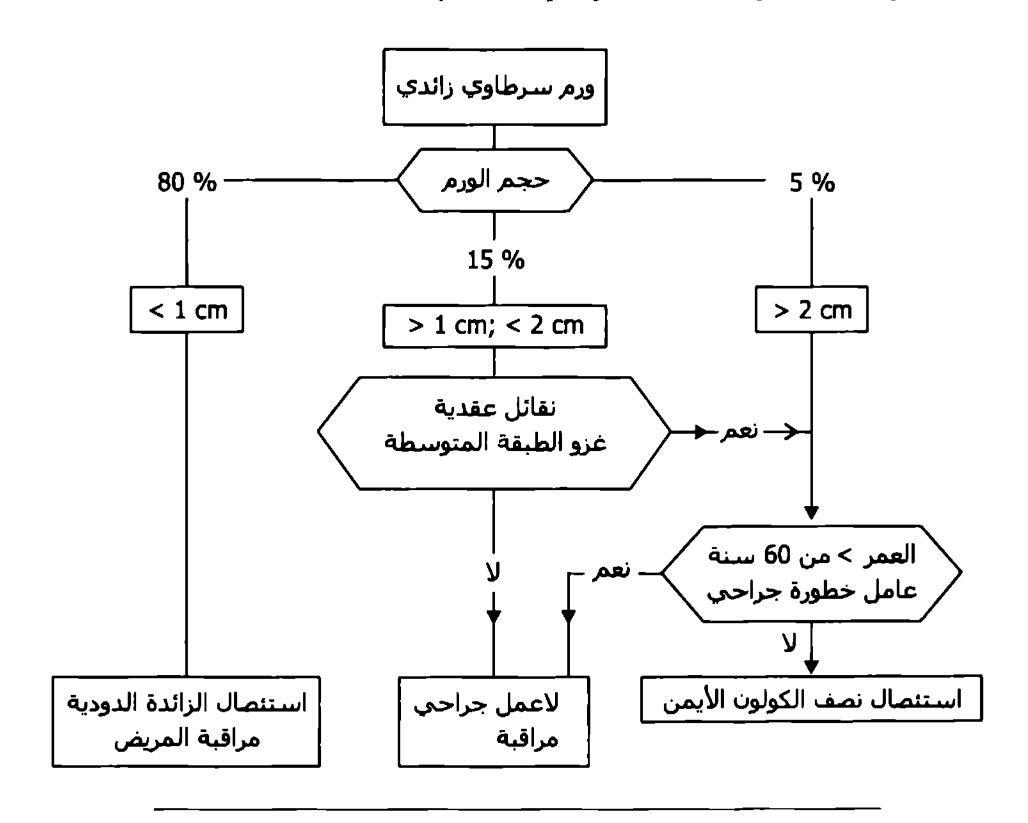
الأورام الكارسينوئيدية (السرطاوية) للزائدة الدودية

- تمثل حوالي 75% من أورام الزائدة الدودية.
- تكتشف الأورام الكارسينوئيدية للزائدة في أغلب الحالات عند استئصال الزائدة الدودية (0.32% في 34 حالة استئصال للزائدة).
- يرتبط التصرف العلاجي بحجم الورم، لأنه يحدد خطر النقائل:

1- بالنسبة للأورام التي تقل عن 1 cm: ليس للغزو الموضعي للجدار أو حتى للطبقة الوسطى أي قيمة إنذارية. حيث يشاهد في نصف الحالات استئصال الزائدة كافٍ.

2- بالنسبة للأورام التي تقل عن 2 cm: يجب قطع نصف القولون الأيمن عندما تسمح حالة المريض.

3- بالنسبة للأورام التي تتراوح بين 1-2 cm: يجب أن يحث احتمال النقائل العقدية (30% من الحالات) على استئصال نصف القولون الأيمن المتمم. ويستطب ذلك عند غزو الطبقة المتوسطة، أو بالأحرى في حال الغزو العقدي.



المخطط العلاجي للورم الكارسينوئيدي (السرطاوي) الزائدي

الأورام الكارسينوئيدية (السرطاوية) القولونية

- نادرة، تتوضع بشكل خاص في القولون الأيمن.
- تكتشف عادة في مرحلة متأخرة وهذا يفسر وجود النقائل في **40-60%** من الحالات أثناء التشخيص.

الأورام الكارسينوئيدية (السرطاوية) المعدية

- تمثل **0.3%** من الأورام المعدية.
- يمكن أن يحدث نوعان من الورم الكارسينوئيدي على مستوى المعدة بحسب ظروف الحدوث:

1- الأورام الحادثة لدى المرضى الذين ليس لديهم أي سوابق خاصة: تتميز بإفرازها المفضل لـــ **5HTP** والهيستامين واحمرارات لا نمطية في **30%** من الحالات وندرة حدوث الإسهال.

* يمكن أن تكتشف هذه الأورام نتيجة قرحة عفجية.

2- أورام خلايا **ECL** التي تبدو أنها التعبير النهائي لفرط التنسج الغدي الصماوي المترافق مع حالات فرط غاسترين الدم المزمن.

* علي الرغم من أن سيتوبلاسما هذه الأورام تحتوي على حبيبات مفرزة، فإنه لا يمكن دائماً التأكد من طبيعتها الإفرازية.

* وجدت زيادة المحتوى الهيستاميني لخلايا قاع المعدة لدى العديد من المرضى.

* بشكل مماثل لما هو مشاهد لدى الفأر، من الممكن وجود اتصالية مرضية بين فرط التنسج الغدي الصماوي لقاع المعدة والورم الكارسينوئيدي.

* فرط تنسج منتشر ← فرط تنسج بؤري ← عقد دقيقة ← ورم كارسينوئيدي (سرطاوي)

أثناء التهاب المعدة الضموري الشديد لقاع - المعدة نمط A

- لا يصيب الضمور غار المعدة، وقد بلّغ عن حوالي ثلاثين مشاهدة مع أو بدون فقر دم **Biermer**.
- يقدر الحدوث، خلال فقر دم بيرمير بحوالي **4%** (**5** حالات من **124** حالة). ويظهر الورم بشكل زوائد لاطئة (سليلة بدون عنق) صغيرة أو سويقة.

- يتوضع الورم في قاع المعدة في 22 حالة على 30. يمكن أن تشكل هذه الأورام نقائل (8/35) يمكن معالجة هذه الأورام سواء بالاستئصال التنظيري في الأورام الصغيرة، أو جراحياً عند وجود نقائل.
- غالباً، نكتفي بالمراقبة. لأن هذه الأورام تتطور ببطء شديد دون نسيان الإنذار على الحياة.

أثناء تناذر Zollinger-Ellison

- بلغ عن بعض الأورام الكارسينوئيدية في قاع المعدة لدى مرضى يعالجون بمضادات الإفراز. وعملياً كانت جميع الحالات مترافقة مع NEM.

أثناء المعالجة القوية المضادة للإفراز المعدي وذات التأثير المطوّل

- في حالات مثل القرحة العفجية والتهاب المريء الهضمي، لم يبلغ عن أي مشاهدة لدى الإنسان.
- لكن لا يمكن استبعاد الحدوث اعتباراً من ارتفاع غاسترين الدم الأساسي أكثر من 300 pg/ml بشكل مطول. ويجب مراقبة هذه الأمراض بشكل منتظم تنظيرياً ونسيجياً.

الأورام الكارسينوئيدية والتنشوات الغدية الصماوية المتعددة (NEM)

- نادراً ما تحدث الأورام الكارسينوئيدية في نطاق NEM. لكن من بين 65 حالة موصوفة ترافقت 59 منها مع NEM نمط I و6 مع NEM نمط II.
- في 70% من الحالات كان الورم الكارسينوئيدي متوضعاً في FOREGUT.
- إن الأورام التيموسية لدى الرجال هي الأكثر مشاهدة أما الأورام القصبية لدى المرأة فهي الأكثر شيوعاً.
- كانت الأورام الكارسينوئيدية المترافقة مع NEM خبيثة في 48% من الحالات.
- أما الإصابات الغدية: نظير درقية (38%) بنكرياسية (23%)، نخامية (17%)، أو كظرية أو درقية.

المعالجة

معالجة التناذر الكارسينوئيدي (السرطاوي):

- تقوم معالجة التناذر الكارسينوئيدي قبل كل شيء على معالجة الورم أقصى ما يمكن.

المعالجة العرضية للتناذر الكارسينوئيدي (السرطاوي):

- اقترح العديد من المواد التي تتدخل مع استقلاب السيروتونين والتي تثبط تأثيره المحيطي في المعالجة العرضية للتناذر الكارسينوئيدي قبل معرفة تأثير السوماتوستاتين.

تأثيرات المعالجة الطبية للتناذر الكارسينوئيدي (السرطاوي)					
التأثيرات الجانبية	الفعالية				العقار
	5HIAA	إسهال	احمرار	جرعة/يوم	
			±		ضادات الكينين، كلوربرومازين Largactil
حساسية	+	+	±	2-4 g	مثبطات اصطناع السيروتونين، باراكلوروفينلامين Eenclonine
تليف الفسحة خلف البريتوان		± ±	± ±	6-30 g 3-8 mg	شادات السيروتونين لامحيطية، سيبروهبتادين Pericatine، ميتيسيرجيد Désernil
	+		0	600 mg	استتراف السيروتونين، فينفلورامين Pondéral R
		+	+	40 mg	ضادات مستقبل 5-HT2، كيتانسرين Sufrexal
		±	± ±	6-30 mg 180 mg	ضادات مستقبل H1 الهيستامين سيبروهبتادين Périactine ضادات مستقبل H2 الهيستامين سيميتيدين Tagamet
			+		مضادات H1+مضادات H2
- حمى - قلة الكريات - إرهاق	+	+	+	3×160 وحدة دولية	الانترفيرون الخاص بالكريات البيض (عضلياً)
نكس عند توقف المعالجة			+		الكورتيكوئيدات

يشكل السوماتوستاتين حالياً المعالجة الاولى.

- يمكن استخدام السوماتوستاتين بالطريق داخل الوريدي (Modustaline) أو بشكل مديد (Sandostatine-Octréotide). يعطى تحت الجلد مقسماً على جرعتين يوميتين. وقد نشرت دراستان متعددتا المراكز على Sandostatine. توضحان احتمال طول فترة المعالجة.
- يبدو السوماتوستاتين مفيداً بشكل خاص في المعالجة ولاسيما في منع الحوادث التخديرية (تغير التوتر الشرياني وتضيق القصبات المشاهدة عند التداخل على كارسينوئيد مفرز).
- إضافة إلى خواصه على التناذر الكارسينوئيدي، يمكن أن يكون للسوماتوستاتين في بعض الحالات النادرة تأثير مضاد للورم.

فعالية الأوكترتيد في معالجة الأورام السرطاوية			
مدة المعالجة الوسيطة	الجرعة الوسيطة	عدد المرضى المعالجين	الدراسات والتجارب
6 (1-24)	414 (100-1127)	47	U.S.A.
(1-162)	(138-300)	38	Europe
(1-62)	(100-1127)	85	Total

النتائج		
Acid 5HIA N D | I A (nombre patients)	الاحمرار N D | I A (nombre patients)	الإسهال N D | I A (nombre patients)
3 24 | 8 5 (n = 40)	8 23 | 7 4 (n = 42)	8 20 | 10 6 (n = 20)
0 8 | 6 6 (n = 20)	2 20 | 8 6 (n = 31)	8 3 | 8 1 (n = 20)
$\frac{3\quad 32}{34}$ | $\frac{14\quad 1}{15}$	$\frac{10\quad 43}{53}$ | $\frac{15\quad 5}{20}$	$\frac{16\quad 33}{49}$ | $\frac{18\quad 7}{25}$

تفاقم: A الاستجابة: I انخفاض: D شفاء: N *

معالجة الورم

المعالجة الجراحية للورم البدئي

- تتعلق بحجمه وتوضعه.

معالجة النقائل الكبدية

- تستدعي تقنيات متعددة:

1- استئصال النقائل الكبدية عند توضعها في فص واحد.

2- يسمح الربط الجراحي للشريان الكبدي بالحصول، لدى بعض المرضى الذين يعانون من نقائل منتشرة، على تحسن أو هدوء المرض في أكثر من 70% من الحالات مع خطر وفاة بعد جراحي يتراوح بين 10% و 22% بحسب المجموعات المدروسة.

3- يؤدي سد الشريان الكبدي **Embolisation**، كالربط الجراحي، إلى تنخر نقائلي. ويتعلق الأمر هنا بحركة غير مؤذية، يحدث الموت فيها في 50% من الحالات، وتحدث الاختلاطات الشديدة في 6% من الحالات (خراج كبدي، إنتان دم، قصور كلوي واحتشاء **infarctus** مساريقي). تجرى هذه التقنية في المراكز المختصة فقط.

المعالجة الكيميائية

- درس العديد من أنماط المعالجة الكيميائية: **streptozotosine** لوحده أو بالمشاركة مع 5-فلورو-يوارسيل أو الأدرياميسين.
- في دراسة **Engstrom** على 200 مريض، يبدو بالإمكان الحصول على استجابة بواسطة الأدرياميسين بعد إخفاق الستوبتوزوتوسين +5-فلورو-يوارسيل. وبشكل معاكس بواسطة الستوبتوزوتوسين +5- فلورو- يوارسيل بعد إخفاق الأدرياميسين.
- تتضمن الاستراتيجية المقترحة حالياً من فريق **Maertel**:

1- ربط أو إغلاق الشريان الكبدي.

2- المتابعة بمعالجة كيميائية بالطريق المحيطي وتبديل متعاقب للمعالجة بالستربتوزوتوسين+5 فلورو يوارسيل مع **Déticène**+الأدرياميسين.

- بذلك يبدو أن معالجة الكارسينوئيدات النقائلية تصل إلى قيم استجابة أكبر من 60%.

المعالجة الكيميائية للأورام الكارسينوئيدية (السرطاوية) (حسب Moertel)		
سيكلوفوسفاميد-STZ 47 مريض	STZ-5FU 42 مريض	قيم الاستجابة الموضوعية
%4	%10	كامل
%21	%24	جزئي
اختلافات هامة مع أورام المعي الدقيق	قيم استجابة موضوعية	مقر الورم البدئي
	37/15 (%41)	المعي الدقيق
	2/17 (%12)	الرئة
نعم	3/18 (%17)	غير معروف
نعم	3/7	البنكرياس
	1/5	القولون

إنذار الأورام الكارسينوئيدية (حسب Goodwin)					
قيم البقاء على قيد الحياة (%) في 5 سنوات بحسب الغزو الورمي					
الحالات المختلطة	نقائل بعيدة	ورم متوضع	نقائل (%)	عدد الحالات	مقر الورم
99	27	99	5	783	الزائدة الدودية
54	19	75	60	147	المعي الدقيق
52	0	93	55	19	المعدة
52	17	77	71	33	القولون
83	7	92	15	252	المستقيم
87	11	96	21	151	الرئة والقصبات

التطور والإنذار

الإنذار

- يتعلق بحجم الورم والانتشار النقائلي في لحظة التشخيص والخصائص الإفرازية أو غير الإفرازية. لأن التناذر الكارسينوئيدي (السرطاوي) يمكن أن يؤدي إلى الموت في حال الإصابة القلبية.

أسباب الوفاة هي:

1- تطور الورم في 45% من الحالات.

2- الاختلاطات القلبية للتناذر الكارسينوئيدي (السرطاوي) في 36% من الحالات.

3- أسباب متنوعة في 19% من الحالات.

أورام الإنسولين

التعريف:

- هي الأورام الغدية الصماوية لخلايا بيتا لانغرهانس المترافقة بتناذر فرط الإنسولين العضوي.

الوبائية:

- يقدر الحدوث السنوي بـــ **0.3-2** حالة لكل **100.000** من السكان (إن ورم الإنسولين هو الأكثر شيوعاً بين الأورام الغدية الصماوية للبنكرياس، حيث يمثل نسبة **50%**).

العمر:

- لا يوجد عمر معين (يلاحظ غالباً بين سن **40-60** سنة).

الجنس:

- لا يوجد اختلاف بين الجنسين.

التظاهرات الموجهة:

- يكتشف ورم الإنسولين في أغلب الأحيان نتيجة لتظاهرات نقص سكر الدم ذات النمط العصبي–النفسي.
- الفترة الفاصلة بين المظاهر الأولى وتشخيص الورم < سنة في **32%** من الحالات، وبين **1-5** سنوات في **43%** من الحالات، و>**5** سنوات في **25%** من الحالات.

العلامات الدالة في حال الشك بنقص سكر الدم			
استجابة الأدرينرجينية علامات التفريغ الأدرينرجي (66%)		نقص سكر الدم تظاهرات–عصبية نفسية عابرة (78%)	
41 %	وهن شديد	58 %	سبات
36 %	تعرق بارد، شحوب	54 %	حالة تخليط ذهني
3 %	تسرع قلب، خفقان	40 %	سبات شديد جداً
14 %	جوع شديد	35 %	نوبات نصف سبات أو ذهول
		30 %	اضطرابات بصرية
		30 %	نسيان
		28 %	اختلاجات ارتجاج
		24 %	تصرفات مصدرة للضجيج
		20 %	آلام رأس
		20 %	ارتعاشات
		13 %	علامة Babinski
		13 %	اختلاط الحس
		11 %	سرعة الغضب
		10 %	فالج عابر

- تعتبر هذه التظاهرات أكثر إثارة للشك عند ظهورها وقت الاستيقاظ والصوم وبعد الجهد، وتتراجع بعد حقن السيروم الغلوكوزي
- يجب التفكير في نقص سكر الدم وأخذ عينة دموية ومعايرة متزامنة لسكر وإنسولين الدم.

ما الذي يجب فعله أمام الشك بنقص سكر الدم

- يحتم كل شك بنقص سكر الدم إجراء تشخيصٍ دقيقٍ من أجل:

1- تجنب التشخيص الاعتباطي للتظاهرات الوظيفية المتعددة ومعرفة التناذر نقص السكر الحقيقي والمبلّغ عنه خطأً كإصابة عصبية–نفسية.

2- تقوم الخطوة التشخيصية الأولى على معايرة سكر الدم من أجل استبعاد نقص سكر الدم الكاذب في حالة الأمراض الوظيفية المختلفة دون وجود مؤشر حيوي دقيق.

آ- يمكن أن تكون معايرة سكر الدم مخطئة في بعض الحالات. حيث يرتبط خطأ المعايرة الذي يدعو للاعتقاد خطأً بوجود نقص سكر الدم بجمع العينات على مضاد تخثر غير مناسب أو بالقياس التقريبي لسكر الدم بواسطة شريط يستخدم بشكل سيّئ.

ب- عندما يتعلق الأمر بالداء السكري، يجب الإشارة بالطبع إلى خطأ علاجي في جرعات الأدوية (الإنسولين، السلفاميدات الخافضة لسكر الدم، أو البيغوانيدات في حالات نادرة).

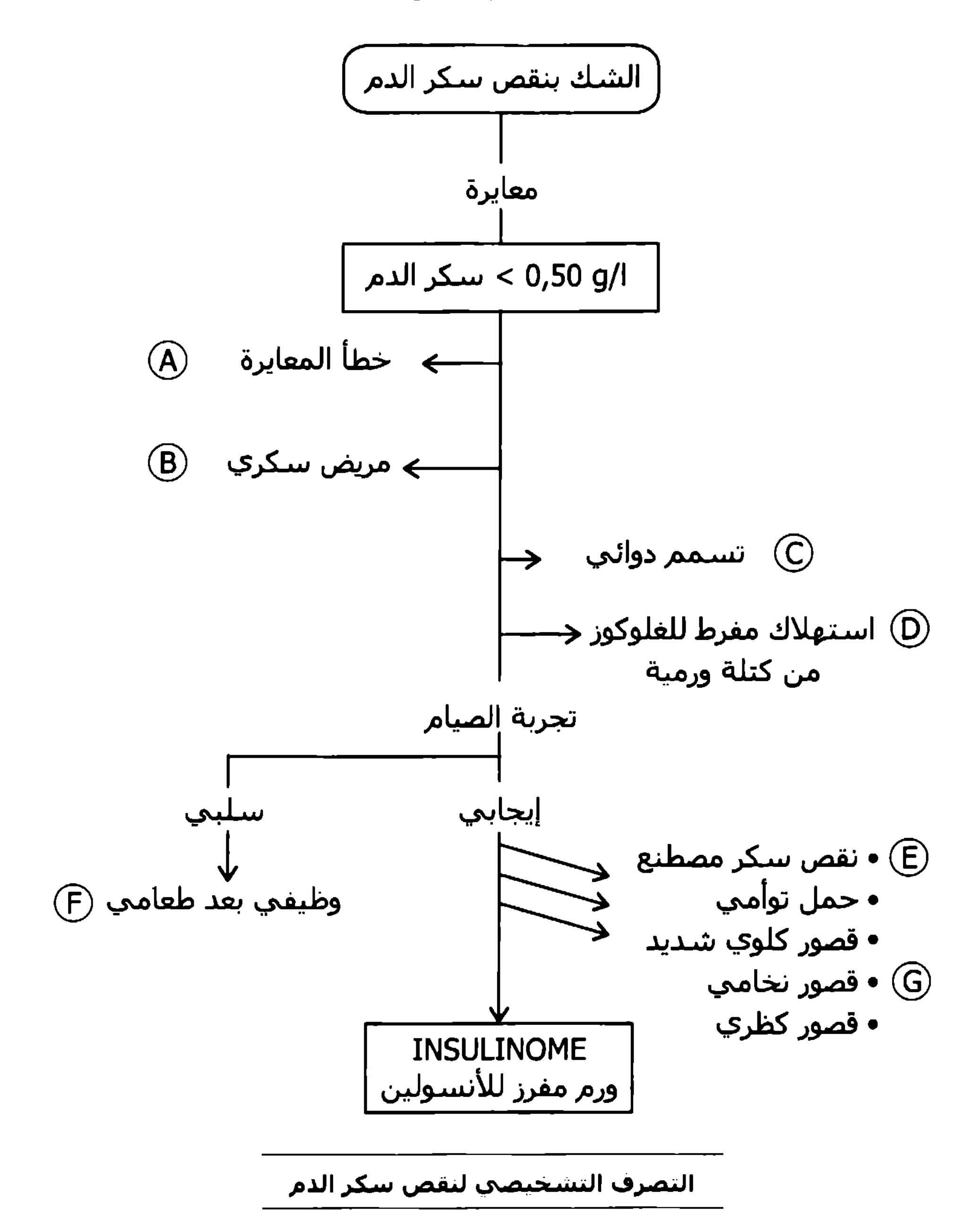
ج- يمكن أن يحدث نقص سكر لدى الأطفال أو عند وجود قصور كلوي أو عند الشرب الزائد للكحول وتناول الأسبرين والبيرهيكسيلين و**Di-antalvic**.

د- يمكن أن يكون انخفاض سكر الدم ناتجاً عن الاستهلاك الكبير للسكر كما يلاحظ في حمل التوائم أو الحمل المتعدد، ولدى قاصري الكلى بشدة بسبب نقص استحداث الغلوكوز الكلوي، وأثناء بعض السرطانات (الورم الميزنشيمي [متوسطوم] **45%**، الورم الكبدي **23%**، الكارسينوما الكظرية **10%**، والأورام الأخرى **22%**) التي تكتشف أحياناً عند الجس البسيط للبطن.

ه- يمكن أن تكون تجربة الصيام إيجابية في حالات نقص سكر الدم التي تشكل مشكلة حقيقية في التشخيص التفريقي مع نقص سكر الدم الناتج عن ورم الإنسولين. ويتم التفريق بمعايرة إنسولين الدم وقياس تركيز الببتيد **C** التي تعتبر عناصر توجيهية هامة.

و- يحدث نقص سكر الدم الوظيفي عادة في طور بعد الوجبة، ويتحسن بالمقابل أثناء الصيام. وهذه حالة نقص سكر الدم الانعكاسي لمرضى تشمع الكبد أو استئصال المعدة.

ز- يمكن أن يكون نقص سكر الدم الصيامي ذا سبب غدي صماوي، كالقصور النخامي أو الكظري وبشكل نادر الدرقي. تسمح الاستقصاءات الغدية الصماوية الموافقة، لاسيما الاستقصاء الشكلي للسرج التركي، بتوجيه التشخيص.



التصرف التشخيصي لنقص سكر الدم

تجربة الصيام

- هي الاستقصاء الأساسي من أجل تشخيص نقص السكر العضوي.
- يجب إنجازها من قبل أخصائيين.
- إن اختبار الصيام غير طبيعي في 80% من حالات ورم إنسولين الدم في 24 ساعة.
- إن غياب انخفاض إنسولين الدم داخلي المنشأ مميز لوجود ورم إنسوليني.

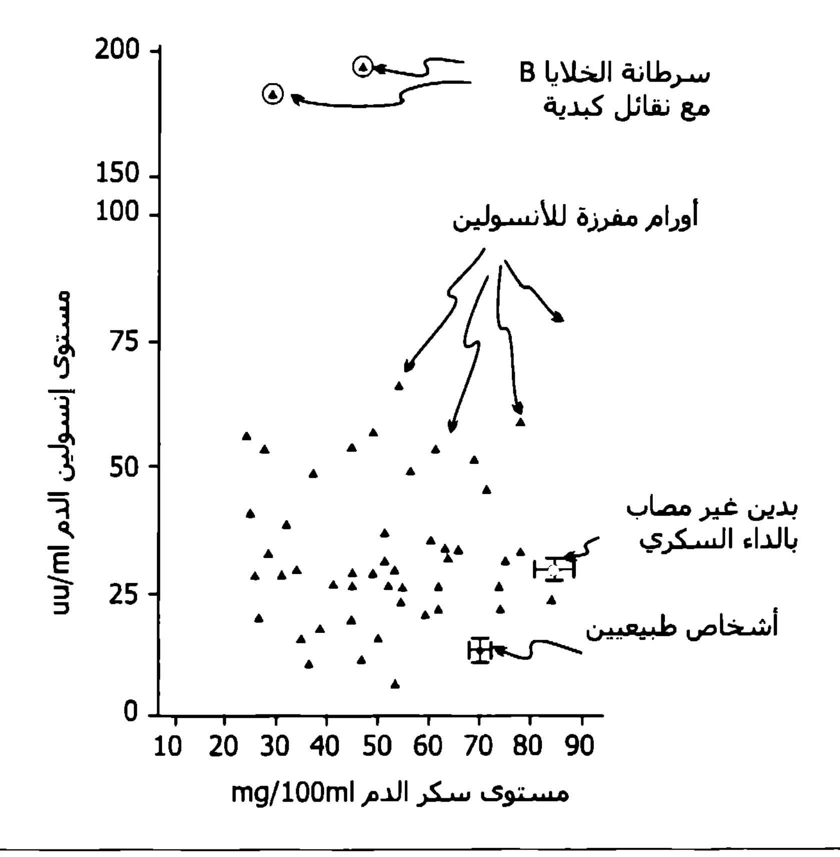
طرق اختبار الصيام
الفترة: **48** ساعة (مطولة إلى **72** ساعة عند الشك باحترام الحمية) يوضع المريض على راحة صارمة في السرير. *الحمية:* • ماء • قهوة أو شاي بدون سكر (اختياري). • مرق خضار مملح (اختياري) *المراقبة:* • كل **4** ساعات. • النبض ، التوتر الشرياني. • البحث عن الأسيتون في البول. • معايرة سكر الدم **Dextro** (جهاز تحليل سكر الدم الشخصي). • أخذ عينات وريدية لسكر الدم. إذا كان سكر الدم **dextro < 0.50 g/l**، تؤخذ عينة لمعايرة إنسولين الدم ويوقف الاختبار مع حقن السيروم السكري. • في حال وجود أسيتون في البول: من المحتمل جداً أن الاختبار سلبي.

تشخيص فرط الإنسولين الورمي

- يملك إفراز الإنسولين في ورم الإنسولين جميع خصائص الإفراز الورمي، فهو إفراز شديد غير منظم وغير تام.

الإفراز المفرط

- إن ارتفاع إنسولين الدم غير ثابت في الظروف العادية (20-25% من الحالات).
- تتداخل القيم مع تلك الملاحظة لدى السكريين البدينين وتتأرجح مع الزمن.
- يجب تكرار المعايرة حيث تلاحظ القيم الأعلى في ورم الإنسولين الخبيث مع نقائل كبدية.



قيم إنسولين الدم (محور العينات) وسكر الدم المرافقة (محور السينات) لدى أشخاص مصابين بورم إنسولين الدم البيتا-لانغرهانسي ولدى أشخاص طبيعيين بدينين. قيست القيم صباحاً على الريق.

يستدل على الخاصية المفرطة بواسطة اختبارات التحريض المختلفة

1- يجب تجنب اختبار التولبوتاميد، لأنه يؤدي إلى تحرر إنسولين هام مع خطر نقص سكر الدم رئيسي.

2- إن اختبار الغلوكاغون مفيد من أجل مراقبة نوعية استئصال الورم أو من أجل مراقبة فعالية المعالجة الهرمونية المضادة.

الإفراز غير المنتظم

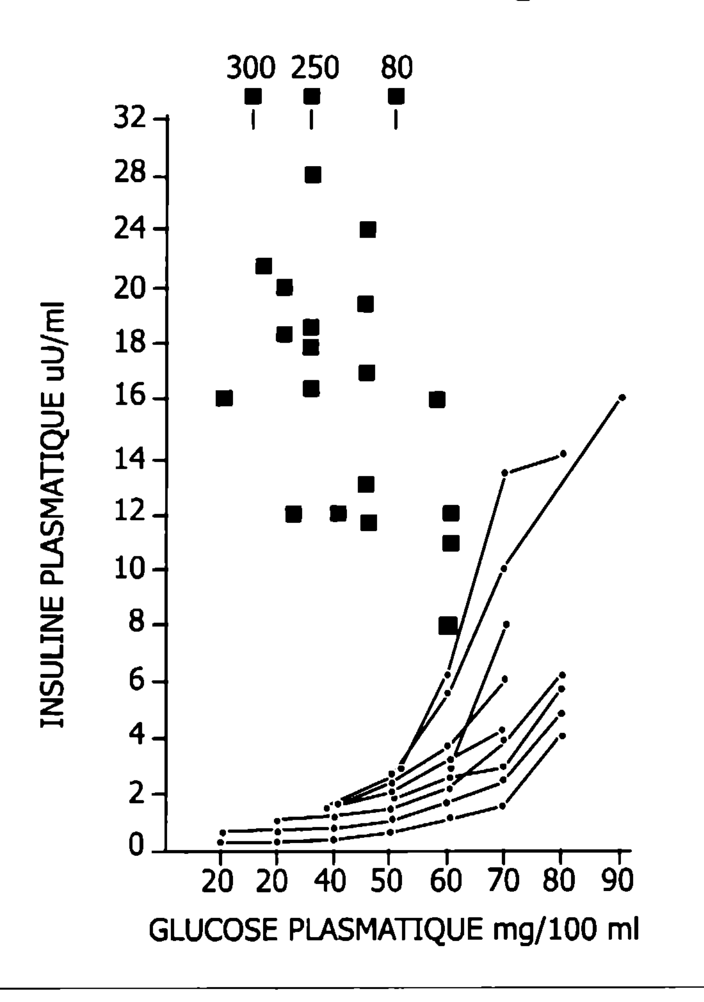
- إن الخاصية الرئيسية لإفراز الإنسولين من الورم الإنسوليني هي عدم كبحه بواسطة نقص سكر الدم المحرض بالصيام.
- خلال هذه التجربة، يبدو إنسولين الدم اكثر ارتفاعاً مما يتطلبه مستوى سكر الدم.
- لقد وجدت هذه الخاصية غير ملائمة بمعادلة **Turner** في الحالة الطبيعية:
- وتوضح هذه الخاصية غير ملائمة في الشكل المقابل:

Normalement:

$$\text{- insulinemie (uU/ml)} < \frac{\text{glycemie (mg/100 ml)}}{4}$$

ou

$$\text{- insulinemie (uU/ml)} < \frac{\text{glycemie (mg/100 ml) - 30}}{2}$$



تطور التراكيز البلازمية للإنسولين بحسب قيم سكر الدم للمرضى الطبيعيين أو المرضى المصابين بأورام مفرزة للإنسولين.

الإفراز غير التام (الناقص)

- نجد فيه نسبة من سلائف الإنسولين (طليعة-الإنسولين) أو أجزاء من السلسلة كالببتيد C، حيث توجد بكميات كبيرة بالضرورة في الأورام الخبيثة.
- يشكل وجودها عنصراً تشخيصياً أساسياً من أجل استبعاد فرط إنسولين الدم المفتعل.

العناصر التي تشير للخباثة

- تشير العديد من الخصائص التالية إلى خباثة الورم:
  1- إنسولين الدم مرتفع جداً.
  2- نسبة عالية من إفراز البرو- إنسولين (90%) مع ارتفاع صريح في الببتيد C.
  3- إفراز HPP مرافق لبيتا HCG وبيتا- إندروفين.

التشخيص الطبوغرافي لورم الإنسولين

- إن ورم الإنسولين في أغلب الحالات هو ورم مقره البنكرياس، وهو ورم مفرد صغير الحجم.

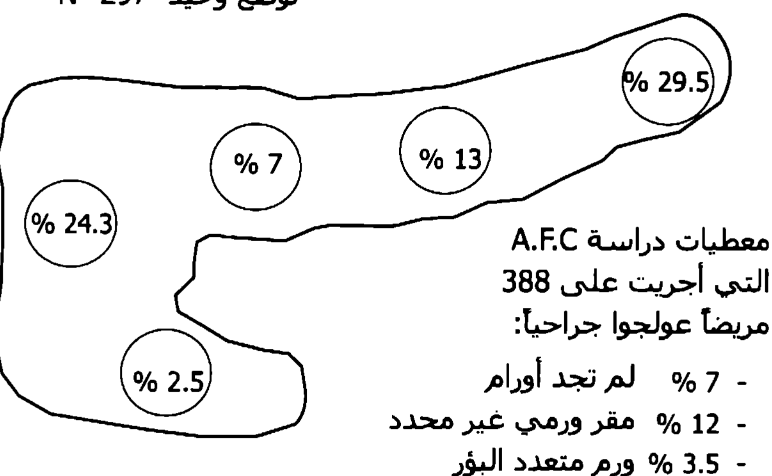
وقد اختصرنا المعطيات التشريحية التي بلغت عنها AFC والتي جرت على 338 مريض عولج جراحياً في هذا الجدول:

مميزات السياق الورمي (العملية الورمية)
1- التوضعات الورمية: • توضع بنكرياسي 98%، • توضع مفرد N=297. 2- معطيات AFC التي جرت على 338 مريض عولج جراحياً. • لم توجد أورام: 7%، • مقر ورمي غير محدد: 12%، • مريض متعدد-البؤر: 3.5%. • توضع خارج البنكرياس: 2%، على البنكرياس الشاذ، العفج، غار المعدة. 3- الطول أقل من < 1 cm: 40%. بين 1-3 cm: 50% . أكبر من > 3 cm: 10%. 4- الخباثة: 10-12%. 5- النقائل: 5% كبد وعقد. 6- NEM I: 8%.



التوضع الورمي:

- توضع بنكرياس % 98
- توضع وحيد N=297



معطيات دراسة A.F.C
التي أجريت على 388
مريضاً عولجوا جراحياً:

- % 7 لم تجد أورام
- % 12 مقر ورمي غير محدد
- % 3.5 ورم متعدد البؤر

- توضع خارج بنكرياسي 2%

على البنكرياس الشاذة الهاجرة : (العفج، غار المعدة)

الطول : < 1 cm : % 40
1 - 3 cm : % 50
> 3 cm : % 10
الخباثة : 10 a % 12
النقائل : % 5 foie et ganglions
NEM : % 8

مميزات التطور الورمي

التوضع قبل- الجراحي

- كما هو الحال بالنسبة لجميع الأورام الغدية الصماوية البنكرياسية ذات الحجم الصغير، فإن مساهمة الإيكوغرافي والتصوير الطبقي المحوري ضعيفة في تشخيص التوضع الورمي قبل- الجراحي للورم الإنسوليني.
- تكمن أهمية التنظير بالإيكوغرافي أثناء التقييم: حيث تسمح النتائج الأولى بتوقع حساسية تشخيصية عالية بشكل واضح.
- إن التصوير الشرياني حساس ولكنه يعرض إلى خطر قيم إيجابية كاذبة مرتفع.
- في حالة سلبية التصوير الشرياني: يقترح إجراء دراسة التراكيز الهرمونية في الجهاز الوعائي البابي بعد قثطرة الوريد البابي بالطريق الكبدي.
- إن هذا الاستقصاء غير قابل للتحقيق إلا في المراكز المختصة. تناقش أهميته حالياً بالاعتماد على أداء الإيكوغرافي قبل الجراحي والتنظير بالإيكوغرافي.

التوضع قبل الجراحي الورمي (معطيات AFC)					
	عدد الحالات	صورة شاذة أكيدة %	 محتملة %	نتائج كاذبة - %	نتائج كاذبة + %
الإيكوغرافي	126	23	11	5	62
التصوير الطبقي المحوري	116	31		1.7	53
تصوير الأوعية	301	53		9	25
المعايرات البابية	57			1.7	14

- ومن بين 315 محاولة لتحديد التوضع، نجحت 195 قبل الجراحة أي نسبة 61%.

التوضع أثناء العمل الجراحي

- في 195 حالة تم فيها تحديد موضع الورم أثناء الاستقصاء قبل الجراحي (معطيات A.F.C) لم يجد الجس أي ورم في 12 حالة.
- بالمقابل، من بين 120 حالة التي لم يكتشف فيها أي ورم بالأستقصاء القبل الجراحي، سمح الجس بعزل ورم في 82 حالة.

- في الحالات المتبقية، سمح الإيكوغرافي أثناء العمل الجراحي بزيادة عدد الأورام المكتشفة.
- في دراسة حديثة لـ Marotel سمح الإيكوغرافي باكتشاف 9 أورام من 10.

أورام الإنسولين والتنشؤات الغدية الصماوية المتعددة

- إن حدوث NEM في أورام الإنسولين ضعيف جداً، وهو من رتبة 4%، إن إصابة الغدد جارات الدرق هي الأكثر شيوعاً (41%)، ولم تكتشف إصابة النخامى أو الكظر إلا في 25% من حالات NEM نمط I.

المعالجة والإنذار

معالجة فرط إنسولين الدم

الديازوكسيد Diazoxide

- هو مثبط لإفراز الإنسولين يعطى فموياً بجرعة 25-500 mg/24h في 3 جرعات يومياً. يثبط الديازوكسيد حبيبات الخلايا الورمية، ويزيد تحلل الغليكوجين. وبالتالي فهو فعال فقط أثناء التخزين الطبيعي للإنسولين داخل الخلايا.
- يعرض الديازوكسيد إلى خطر التأثيرات الجانبية (احتباس صودي قد يوجب مشاركة المدرات، الشعرانية، الاضطرابات الهضمية، انخفاض الضغط).

السوماتوستاتين Somatostatine

- استخدم أيضاً. وتبدو أهميته في المقام التالي بعد الديازوكسيد.

معالجة الحادثة الورمية

الاستئصال الجراحي

- هو معالجة الخيار الأول لورم الإنسولين.
- إن التواتر النسبي للأورام الصغيرة (تاجية الشكل حول الورم الأساسي) هي مبرر هام لاعتماد الاستئصال الواسع بدلاً من التجريف البسيط. ولا ينبغي إجراء ذلك إلا من أجل الأورام السطحية البعيدة عن قناة Wirsung.

- بالنسبة للأورام المتوضعة في رأس البنكرياس وبالقرب من قناة Wirsung، يجب موازنة خطر الاستئصال العفجي-البنكرياسي مع احتمال فعالية المعالجة الطبية.
- يجب أن يُوجه الاستئصال بواسطة نتائج الإستقصاءات قبل الجراحية.
- يمكن التأكد من اكتمال الاستئصال بدراسة تغيرات سكر الدم.
- يناقش إجراء الاستئصال في حال عدم وجود أي ورم آخر. وعند عدم إجراء الإيكوغرافي أثناء العمل الجراحي، يسمح استئصال الطحال- والجزء الأيسر من البنكرياس باستئصال ورم غدي (5 حالات من أصل 13) حيث وجد فرط تنسج في 4 حالات، وفي 4 حالات أخرى لم توجد أي إصابة.
- يسمح الإيكوغرافي أثناء العمل الجراحي بتحديد الاستئصال غير النافع (إيجابية خاطئة على 10 حالات في سلسلة Marotel).

الإنذار

آ- الموت الجراحي: يقارب حوالي 6%، وإن سبب الموت هو تأثير التداخل الجراحي الكبير بشكل خاص (استئصال بنكرياس تام أو تحت - تام، استئصال عفجي- رأس بنكرياسي).

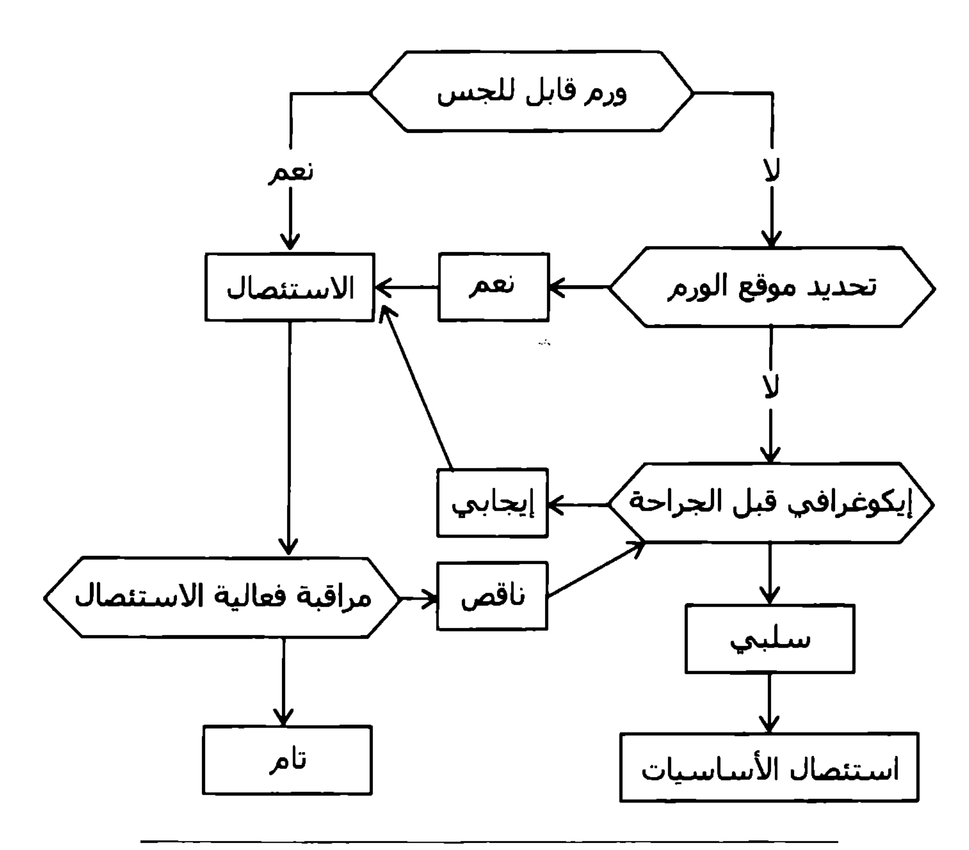
ب- نسبة الموت بعد الجراحي: (ناسور بنكرياسي، أكياس كاذبة) من رتبة 15%.

ج- الشفاء: يتم الحصول عليه بدون عقابيل في أكثر من 70% من الحالات. نلاحظ أحياناً عقابيل عصبية دائمة، حتى إننا قد نلاحظ انخفاض الذكاء التالي لنوبات نقص السكر المتكررة قبل الجراحية.

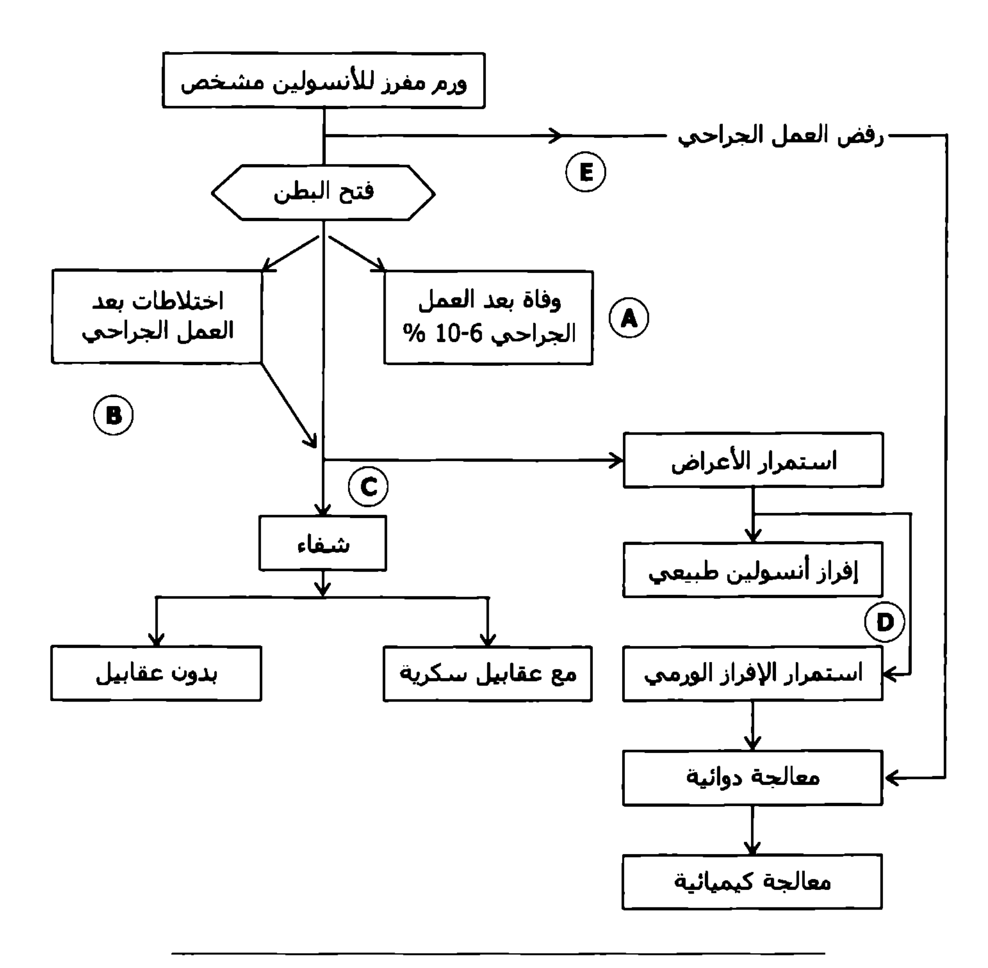
إن السكري بعد الجراحي شائع، وهو عابر في أغلب الأحيان، ولا يتخطى 10-15 يوم.

د- استمرار أو عوة الأعراض من نمط نقص سكر الدم: يمكن ملاحظتها في 15% من الحالات تقريباً. ويمكن أن يكون ناتجاً عن أورام نقائلية أو توضعات متعددة دقيقة- نقائلية أو فرط تنسج منتشر (نادر).

ه- رفض المعالجة الجراحية: (2-3% من الحالات) بسبب وجود ورم مع نقائل كبدية منتشرة وبسبب مضادات الاستطباب العامة كالسمنة.



الخطة التشخيصية والتصرف العلاجي قبل العمل الجراحي



النتائج العلاجية للورم المفرز للإنسولين Insulinome

المعالجة الكيميائية

- تستطب وتستخدم الستربتوزوتوسين عندما تكون الجراحة مستحيلة أو غير مكتملة. تظهر فعالية المعالجة الكيميائية حوالي الأسبوع الثاني، وتصبح أعظمية نهاية الشهر الأول.
- إن قيم الاستجابة الموضوعية هي حوالي 50% عند اعتبار تراجع الحجم الورمي.
- تتراوح فترة هدوء المرض بين 11-15 شهراً بحسب الدراسات.
- إن حالات النكس ليست حساسة لمعالجة جديدة بـ STZ.

تناذر Zollinger-Ellison (SZE)

التعريف

- يرتبط تناذر زولينجر-إيلسون بفرط إفراز الغاسترين من ورم الخلايا G (ورم الغاسترين) الذي يتوضع في البنكرياس غالباً وهو خبيث في حوالي 60% من الحالات.

الوبائية

- يقدر الحدوث السنوي بـ $1/2\times10^6$ من السكان. وقد وجد لدى 0.5-1% من القرحيين العفجيين.
- إن العمر الوسطي للحدوث 47 سنة. ومعدل الجنس هو 2 رجل لكل 1 امرأة.

متى يجب الإشارة إلى التشخيص

- أحياناً يوضح التشخيص لدى مريض في حالة خطيرة بسبب تقرحات متعددة مع إقياءات أو إسهال مع تجفاف أو اختلاطات قرحية (نزف، إنثقاب، ناسور معدي، صائمي، قولوني) أو اختلاطات شديدة بعد تداخل جراحي غير ملائم على المعدة.
- يشك بالتشخيص غالباً في الحالات الأقل درامية

في حالة الداء القرحي العفجي

آ- عندما تترافق القرحة البصلية مع إحدى الإصابات التالية أو بعضها:

- التهاب مريء قرحي.
- قرحات بعد بصلية.
- إصابات عفج التهابية.
- التهاب معدة ذو ثنيات كبيرة.

ب- عندما تقاوم القرحة العفجية المعالجة الدوائية وعند النكس بشكل متكرر وبعد إيقاف المعالجة مبكراً.

ج- عندما تنكس القرحة بعد التدخل الجراحي.

في حال الإسهال:

- الإسهال الدهني المستمر أو المتقطع (إن الإسهال هو العرض الأول في 7-40% من الحالات).

في حالة التهاب العفج:

- وغياب فرط التوتر البوابي والتهاب البنكرياس والإصابة الطفيلية.

في حالة سوابق الإصابة الغدية الصماوية

- الشخصية أو العائلية (فرط نشاط نظائر الدرق، أورام نخامية).

المعطيات التنظيرية

- يسمح تنظير القناة الهضمية بإظهار علامات الشك (قرحة بصلية + إصابة عفجية- حيث توجدان في أكثر من 43% من الحالات).
- إن الإصابة المعدية وحتى المتعددة منها ليست إصابة موجهة، حيث لا تلاحظ في تناذر SZE إلا عند اشتراكه مع قرحة عفجية، وتوافق في هذه الحالة قرحة غارية ساكنة.
- من النادر اكتشاف الورم العفجي.
- لا يستبعد الفحص التنظيري الطبيعي التشخيص.

الإصابات المريئية-المعدية-العفجية في تناذر زولينجر-إيليسون	
قرحة متعددة للعفج الأول والثاني+التهاب عفجي-صائمي	%17
قرحة (ات) بصلية+التهاب عفج بعد-بصلي.	26
التهاب عفج بعد-بصلي	25
التهاب بصلي تآكلي (تنخري)	2
قرحة تفاغرية	11
عفج طبيعي	2
التهاب مريء تقرحي	54
ورم	2

* معطيات تنظيرية أخذت من 56 حالة تناذر زولينجر اليسون.

الفيزيولوجية- المرضية لتناذر فرط الوظيفة الغدية الصماوية

- إن مجموع التظاهرات السريرية المشاهدة في تناذر **SZE** ناتجة عن فرط إفراز الغاسترين الورمي.
- يمكن أن يفرز الورم أشكالاً جزيئية متعددة من الغاسترين. إن الشكل **G34** مسيطر مقارنة بالشكل **G17**.

تحريض الإفراز المعدي الحامضي

- يمكن أن يصل الإفراز الحامضي في الحالة الأساسية إلى منسوب يزيد عن **100 mmol/h.** (الطبيعي < **10 mmol/h.**).
- عندما يكون فرط غاسترين الدم معتدل (**1000 pg/ml>**) فلا توجد علاقة وثيقة بين مستوى غاسترين الدم، ومستوى الإفراز الحمضي الأساسي.
- إن فرط الإفراز الحمضي مسؤول عن ظهور إصابات تقرحية عفجية-صائمية ومريئية، لا تتناسب شدتها مع نسبة الإفراز.
- تؤدي فرط الحموضة العفجية إلى:

1- زيادة تحرر المفرزين **Sécrétine** وبالتالي فرط إفراز بنكرياس بيكربوناتي.

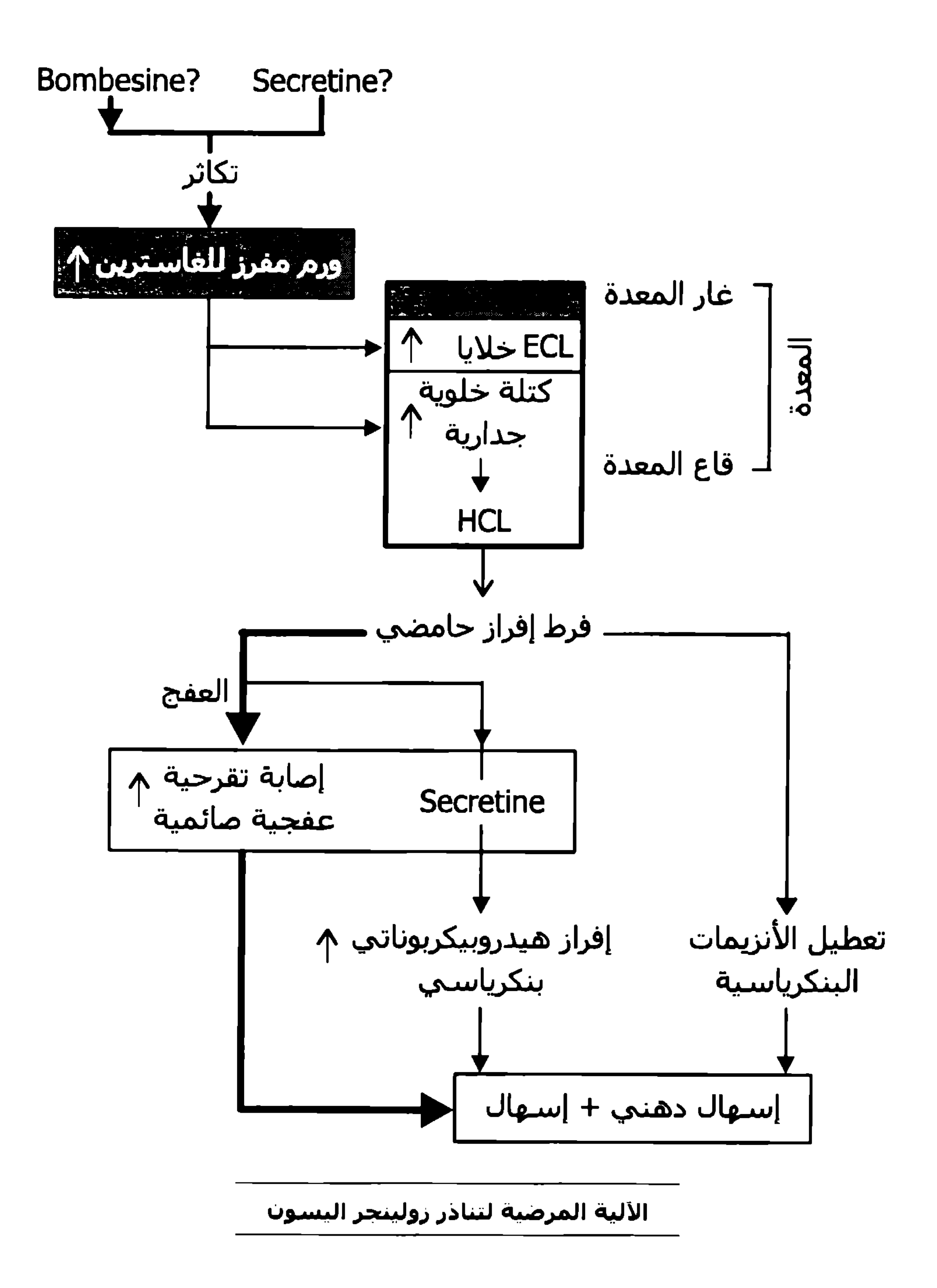
2- إزالة تفعيل غير عكوسة لليباز البنكرياسي، وترسب الأملاح الصفراوية الناتج عن سوء امتصاص الشحوم الذي يؤدي إلى إسهال دهني.

3- تؤدي زيادة الصبيب الإفرازي المعدي والعفجي البنكرياسي إلى إسهال حجمي، لأنه يتناسب مع الحجم المفرز. ويختفي هذا الإسهال عند السيطرة على فرط الإفراز المعدي الحمضي.

فرط غاسترين الدم

يؤدي إلى:

- فرط تصنع (تضخم) الكتلة الجدارية القاع-معدية، مما يؤدي إلى زيادة فرط الإفراز المعدي الحامضي.
- فرط تنسج الخلايا الغدية الصماوية القاعية، ولاسيما **ECL**، الذي يمكن أن يشتد بسبب فرط الكلوريدية التي تحصل بعد معالجة قوية ومطولة ضد-إفرازية.



الآلية المرضية لتناذر زولينجر اليسون

التشخيص المخبري لفرط الوظيفة الغدية الصماوية

- يقوم التشخيص على إثبات فرط الإفراز الحمضي الأساسي وفرط غاسترين الدم الغير المنظم.

دراسة الإفراز المعدي الحامضي

- إن دراسة الإفراز المعدي الحمضي الأساسي هي اختبار استقصاء تناذر زولينجر–إيليسيون.

لدى المرضى الذين خضعوا لقطع المبهم العلوي الانتقائي

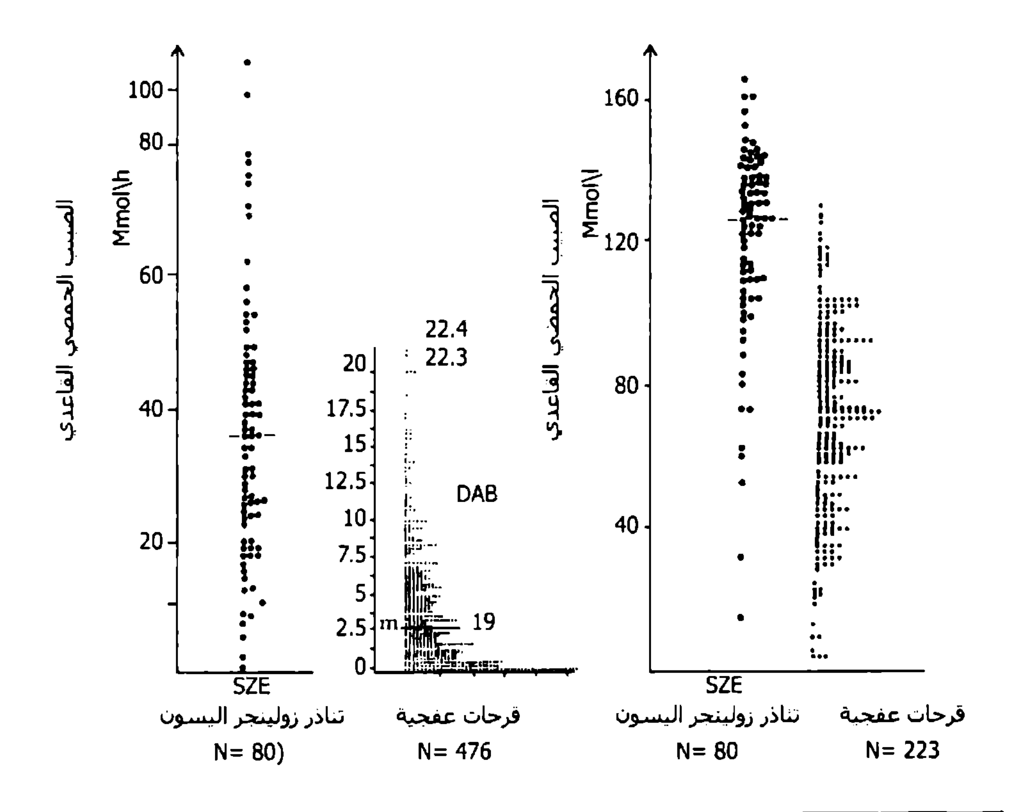
- يمكن أن تظهر نفس الخصائص الإفرازية.

لدى المرضى الذين خضعوا لقطع معدة جزئي

- يجب اعتبار DAB > 5 mmol/h، وتراكيز حمضية أساسية تزيد عن 70 mmol/h. كعوامل شك بـــ SZE (تناذر زولينجر اليسون).

لدى المرضى الذين لم تجر لهم جراحة معدية

- يقاس الإفراز المعدي الأساسي على مدى ساعة بعد تفريغ المعدة.
- يجب اعتبار أي قيمة لــ DAB تزيد أو تساوي 10 mmol/h كعامل شك، لأن القيم التي تقل عن هذا الرقم لا تشاهد في SZE إلا نادراً.
- عند القياس المتكرر لــ DAB، لا تعتمد إلا القيم العليا.
- يوجد تداخل بين قيم DAB المشاهدة لدى القرحيين العفجيين، وتلك المشاهدة في SZE.
- نادراً ما تكون التراكيز الحمضية الأساسية أقل من 100 mmol/l في SZE (19% من الحالات). بالمقابل، يملك لدى 90% من القرحيين العفجيين قيم أقل من خلال هذه العتبة.

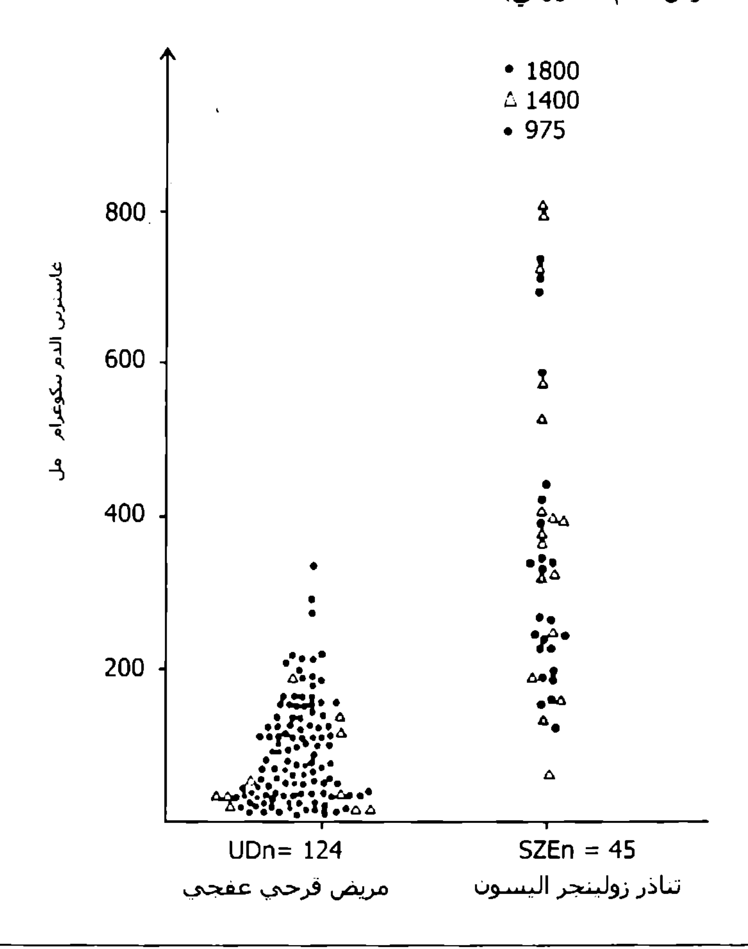


القيم الشخصية والمتوسطة لـ DAB والتراكيز الحمضية لدى المرضى المصابين بتناذر زوليجر-إيليسون (المعدة كاملة) ولدى المرضى القرحيين العفجيين من الذكور (تضيق بوابي بصلي مستبعد).

دراسة الإفراز الغاسترينى

ورم الغاسترين الأساسي

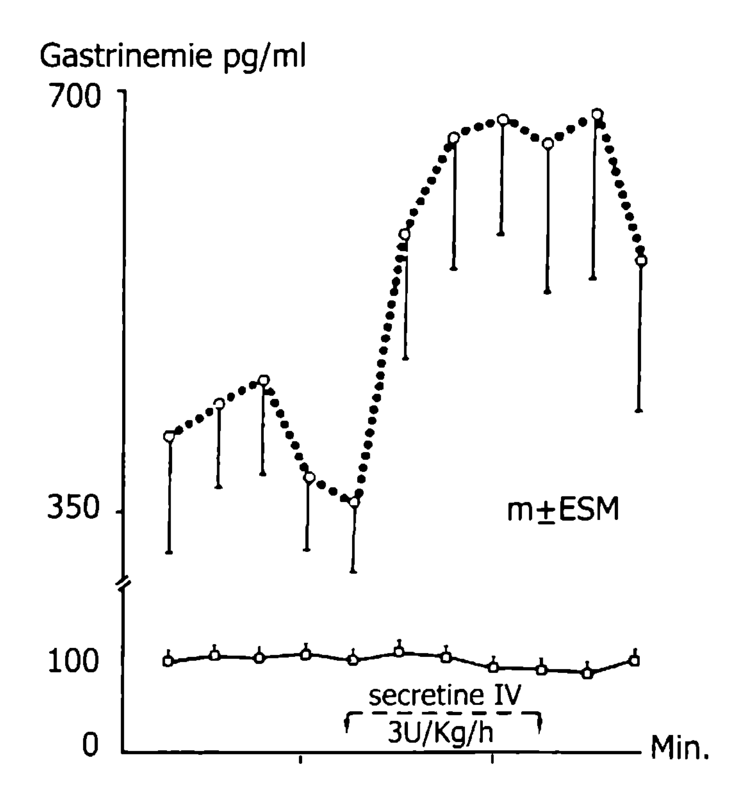
- يلاحظ ارتفاع غاسترين الدم في أكثر من **90%** من تناذرات زولينجر-إيليسون. وبالرغم من هذه الارتفاعات الهامة (أكثر من عشرة أضعاف من القيمة الطبيعية)، فإن هذا المعيار قليل النوعية لأنه يلاحظ في حالات مرضية أخرى.
- يجب تفسير قيم غاسترين الدم دائماً تبعاً لمستوى الإفراز المعدي الحامضي (انظر فصل: فرط غاسترين الدم اللاورمي).



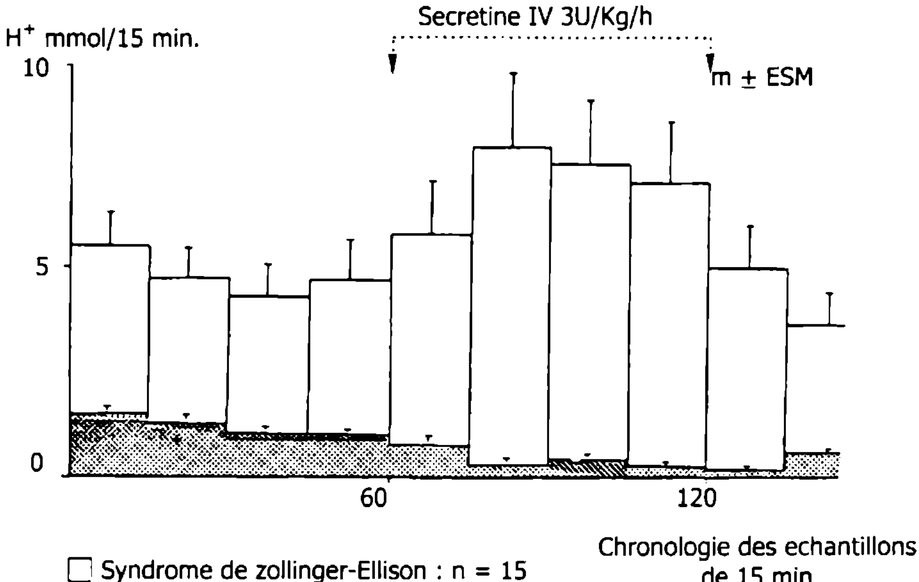
الغاسترين المصلي الأساسي (متوسط 4 قيم أساسية بـ pg/ml) لدى 124 مريض قرحي عفجي (UD) بدون تضيق عفجي بوابي و45 مريضاً بتناذر زولينجر-إيليسون غير معالجين جراحياً (SZE).

اختبار التحريض

- يعتبر اختبار التحريض بالمفرزين الاختبار الأكثر تمييزاً من أجل تشخيص **SZE**.
- يجب دراسة تغيرات غاسترين الدم مع دراسة الإفراز الحامضي.
- يؤدي حقن المفرزين، لدى المرضى الذين يعانون من **SZE**، عادة إلى زيادة الإفراز الحامضي وغاسترين الدم، بينما نلاحظ في الحالات المرضية الأخرى تثبيط الإفراز الحامضي ونقصاً واضحاً في غاسترين الدم.



اختبار المفرزين: (غاسترين الدم قبل وبعد اختبار المفرزين Secretine)



اختبار المفرزين: (الصبيب الحمضي قبل وبعد اختبار المفرزين Secretine)

الصبيب الحمضي لدى 15 مريضاً حاملاً لتناذر زولينجر-إيليسون

و 35 مريضاً قرحياً عفجياً لديه D.A.B أكبر من 10 mmol/h أو الغاسترين المصلي أكبر من 100 pg/ml. وذلك استجابة للمفرزين 3 U/kg/h.

- إن هذه التغيرات ليست دائماً كاريكاتورية، حيث يتم تفسير الاستجابة سواءاً كانت إيجابية أو سلبية ذلك بفضل الاعتماد على القيم العتبية لـــ DAB وغاسترين الدم التي يحصل عليها بعد تسريب 3 U/kg/h من المفرزين، بدلاً من التصنيف في معنى إيجابي أو سلبي.
- يقدم الجدول أدناه حساسية الخصائص المعتمدة من أجل نوعية أعظمية.

	الحساسية %*	النوعية %**
الصبيب الحمضي الأساسي > 13 mmol/h	50	99
الصبيب الحمضي تحت المفرزين > 18 mmol/h	78	100
غاسترين الدم الأساسي > 325 pg/ml	53	100
غاسترين الدم تحت السيكرتين > 270 pg/ml	80	100

* نسبة المرضى الذين يبدون غاسترين الدم تحت القيمة العتبية.
** نسبة المرضى الذين يبدون قرحة عفجية تحت القيمة العتبية.
غاسترين الدم الأساسي وغاسترين الدم تحت تأثير المفرزين: متوسط 4 تحديدات في القيمة الأساسية وبتحريض المفرزين (Mignon et Coll).

- يقوم اختبار التحريض بالكالسيوم على دراسة تغيرات غاسترين الدم تحت التسريب الوريدي المستمر لغلوكونات الكالسيوم (5 mg/kg/h) على مدى 3 ساعات.
- في SZE، يرتفع غاسترين الدم بشكل نوعي (>400 pg/ml أو >190 pg/ml نسبة للقيمة الأساسية).
- لكن هذا الاختبار لا يخلو من الخطورة.
- إن القيم الإيجابية الكاذبة والسلبية الكاذبة أكثر شيوعاً من اختبار المفرزين.

التشخيص التفريقي لارتفاع غاسترين الدم أثناء الصيام وارتفاع الصبيب الحمضي الأساسي					
التشخيص	DAB mmol/h	غاسترين الدم بـــ pg/ml		اختبار المفرزين Sécrétine	العوامل التفريقية الأخرى
		قاعدي	بعد الوجبة		
S.Z.E	↑↑ (70%>15)	↑↑↑ (50%>500)	↓أقل بـــ 50% نسبة لغاسترين الدم الأساسي	↑↑↑	= 50% من المرضى لديهم ورم
قصور كلوي	↓ (نادراً >10) متقطع	↑	↑	↓	معايرات كرياتينين الدم مرتفعة.
بعد استئصال الواسع للمعي الدقيق	↑	↑	↑↑		سوابق استئصال معي دقيق
تناذر الغار المستبعد	↑↑	↑↑↑	=,↑	↓	سوابق تداخل جراحي من أجل Billroth II.
فرط تنسج خلايا G الغارية	(15> عادة) ↑	↑	↑↑↑> 100% نسبة الغاسترين الدم الأساسي	↓,=	زيادة عدد الخلايا G الكهفية: بشكل متكرر بعد استئصال المبهم.
فرط وظيفة خلايا G الغارية	↓	↓	↑↑↑> 100% نسبة الغاسترين الدم الأساسي	=,↑	زيادة عدد الخلايا G الغارية: يمكن أن يكون مترافقا مع فرط مولد ببسين الدموي الدم I العائلي الشائع.
تضيق البواب	↑	↑			بالمص المعدي، نلاحظ عودة غاسترين الدم الأساسي إلى القيم الطبيعية. تأخر التفريغ المعدي.

التشخيص الطبوغرافي للحادثة الورمية (دراسة Bichat)

تحديد التوضع الورمي في 110 حالات SZE، بحسب المعطيات المشاهدة بعد شق البطن			
نقائل كبدية	عقد	خارج-بنكرياسي	بنكرياسي
			ورم* فرط تنسج
0 30 9 0	0 - 9 1		18 30 9 1
0	0	0	9
0 0	1 0	1 12 (عفجي) 2 (معدي)	1 1
0 0 1 7	0 4 0 12	3 (عفجي) 4 (عفجي) 1 (معدي)	3

توضع رأسي: .30-40%

الجسم: 20-25%.

ذيل: 25-30%.

إصابة مفردة: 50-60% من الحالات.

أورام غير موجودة: 15/110=n.

يعطي تحليل هذه الأورام الهامة تواتر الإصابات العقدية ذات الظهور المفرد (21/110 والتوضعات العفجية المفردة (12/110).

القيم الاخبارية للتصوير الطبي قبل-الجراحي من أجل تحديد توضع العملية الورمية في تناذر زولينجر-إيليسون. أهمية كل تقنية وأفضل مشاركة لهذه التقنية. النتائج التي حصل عليها لدى 69 مريضا خضع لشق بطن استقصائي (دراسة Bichat)				
	ورم بنكرياس		نقائل كبدية	
	Se %	Sp%	Se %	Sp%
التصوير بالإيكوغرافي	21-28	92-93	14	100
التصوير الطبقي المحوري	35-59	83-100	33-72	98-100
التصوير الشرياني	35-68	84-94	33-86	96-100
التصوير الشرياني+ التصوير الطبقي المحوري	57	100	79	96

- إن فائدة الإيكوغرافي والتصوير الطبقي المحوري ضعيفة من أجل التشخيص الطبوغرافي للإصابة البدئية التي تستقر في أغلب الحالات في البنكرياس.
- إن الورم المعدي هو ورم ذو حجم صغير.
- حالياً، يكشف التنظير بالإيكوغرافي عن حساسية عالية لتميز الأورام البنكرياسية.
- لدراسة تراكيز الغاسترين في الجهاز البابي فائدة ضعيفة من أجل التمييز قبل الجراحي لورم الغاسترين البنكرياسي الذين يكون غالباً متعدداً.
- لا تعطي هذه التقنية سوى القليل من المعلومات الإضافية مقارنة بتقنيات التصوير الأخرى.
- في تجربة A.Roche، لم يكن لدى 20% من المرضى الذي اعتقد بوجود الورم لديهم، بواسطة هذه التقنية، في رأس البنكرياس أو العفج. أي ورم قابل للكشف في هذه المنطقة، أثناء الاستقصاء الجراحي.
- بالمقابل، إن الفحوص المفيدة من أجل البحث عن نقائل كبدية هي التصوير الطبقي المحوري أو التصوير الشرياني في حوالي 80% من الحالات.
- بالمجموع، بالنسبة للاستقصاءات قبل الجراحية، يقدر أنه في حوالي 20% من الحالات لا يمكن كشف أي ورم. ويتعلق الأمر في أغلب الحالات بفرط تنسج منتشر، كما نشاهد في NEM.
- يسمح شق البطن الاستقصائي، بالتعرف على عدد معين من الأورام التي لم يمكن تمييزها بواسطة الاستقصاءات قبل-الجراحية.

شق البطن الاستقصائي النتائج لدى 27 مريضاً SZE لم يكتشف لديهم أي ورم بواسطة الفحوص المتممة قبل الجراحية (24/144) (دراسة Bichat)		
الإصابات الكبيرة مجهرياً	22	10- ورم بنكرياسي* 7- ورم الجدار العفجي أو المعدي 7- نقائل عقدية. 2- نقائل كبدية ابتدائية أو مرافقة.
الإصابات الصغيرة مجهرياً (التشخيص على قطعة من الاستئصال البنكرياسي الذيلي)	5	2- ورم غدي دقيق. 3- فرط تنسج.

* آفات ≤ من 2 سم في 7 حالات من 10.

تنادر زولينجر اليسون SZE والإصابة الغدية المتعددة NEM

- يلاحظ في SZE وجود NEM نمط I في 15-26% من الحالات.
- إن فرط نشاط الغدد نظائر الدرق هي الإصابة الغدية الصماوية الأكثر مرافقة.

المعالجة

معالجة فرط الإفراز المعدي الحامضي

- في الفترة الحادة، يجب استخدام المص المعدي مع الحذر الشديد، بأسرع ما يمكن بسبب خطر التهاب المريء الشديد.

المعالجة الدوائية المضادة للإفراز

- يمكن التحكم بفرط الإفراز المعدي حالياً في أغلب الحالات بواسطة مضادات الإفراز المعدي.

ضادات مستقبلات H2

- أثبتت السيميتيدين والرانتيدين والفاموتيدين فعاليتها من أجل التحكم بفرط الإفراز الحامضي في SZE، تستخدم مضادات H2 مفردة أو بالاشتراك مع المضادات الكولينرجية.

- تتغير الجرعات الضرورية من أجل الحصول على تحكم صحيح بالإفراز المعدي من مريض إلى آخر ولا تتعلق بشكل كامل بمستوى الإفراز الحامضي قبل المعالجة.
- على الرغم من استخدام جرعات مرتفعة جداً من السيميتيدين (12.6 g/j) أو الرانيتيدين (6 g/j) أو الفاموتيدين (0.8 g/j) لدى بعض المرضى خلال فترات طويلة دون مساوئ، لكنه ينصح بعدم تجاوز جرعة 2.4 g/j من السيميتيدين و1.2 g/j من الرانيتيدين و 0.25 g/j من الفاموتيدين.
- يجب أن تقسم الجرعة اليومية إلى 4 جرعات متساوية.
- يقدم الجدول التالي النتائج التي حصل عليها مع الرانيتيدين:

تأثير الرانيتيدين على المدى الطويل لدى 25 مريض يحملون SZE	
الجرعة: 450-1200 mg/j (± Pirenzépine 150-200 mg/j)	
المتابعة: 12 شهراً وسطياً (الحدود: 1-72 شهراً)	
الاستطباب:	
• عدم فعالية السيميتيدين الجزئية أو الكاملة (43).	
• التأثيرات الثانوية للسيميتيدين (4)	
• الرانيتيدين كعلاج أولي (5)	
النتائج:	
• دائماً تحت الرانيتيدين.	26
• قطع المعدة الكلي.	8
• الوفاة باختلاطات القرحة الهضمية.	*2/10
• الانتقال للأوميبرازول.	4
• التوقف بعد معالجة جراحية.	4
• أورام كارسينوئيدية معدية محبة للفضة.	1
*8 حالات وفاة بتناول الرانيتيدين لم يبلغ عنها.	

مثبطات مضخة البروتون: الأوميبرازول

- الأوميبرازول، بفضل تأثيره القوي المضاد للإفراز وفترة تأثيره المديد، يسمح بتحكم كافٍ بفرط الإفراز الحامضي في معظم الحالات، ولاسيما لدى المرضى الذين يبدون مقاومة أو هروباً من المعالجة بمضادات H2، يجب إعطاء الجرعة الكلية اليومية في جرعة أو جرعتين يومياً.

المعالجة بالأوميبرازول لدى 104 مريضٍ يحملون SZE	
الجرعة: 20-360 mg (وسطياً: 75 mg/h)	
المتابعة: الفترة الوسطية 19 شهراً (الحدود: 2-48 شهراً)	
الاستطبابات: • مقاومة المعالجة بمضادات H2. • التأثيرات الثانوية لضادات H2.	
النتائج:	
دائماً تحت المعالجة.	80.
• زيادة الجرعات.	2.
• قطع المعدة الكلي.	6.
إيقاف المعالجة بالأوميبرازول بسبب:	
• المعالجة الجراحية.	7.
• الأسباب الأخرى.	4.
• تأثيرات الأوميبرازول الثانوية.	2.
• الأورام الكارسينوئيدية المعدية المحبة للفضة.	0.
13 حالة وفاة بتناول الأوميبرازول لم يبلغ عنها	

المضادات الكولينرجية

- يسمح البيريترين، بمشاركة مع مضادات H2، بالحصول على تأثير إضافي مضاد للإفراز، ليس له فائدة عند المعالجة بالأوميبرازول.

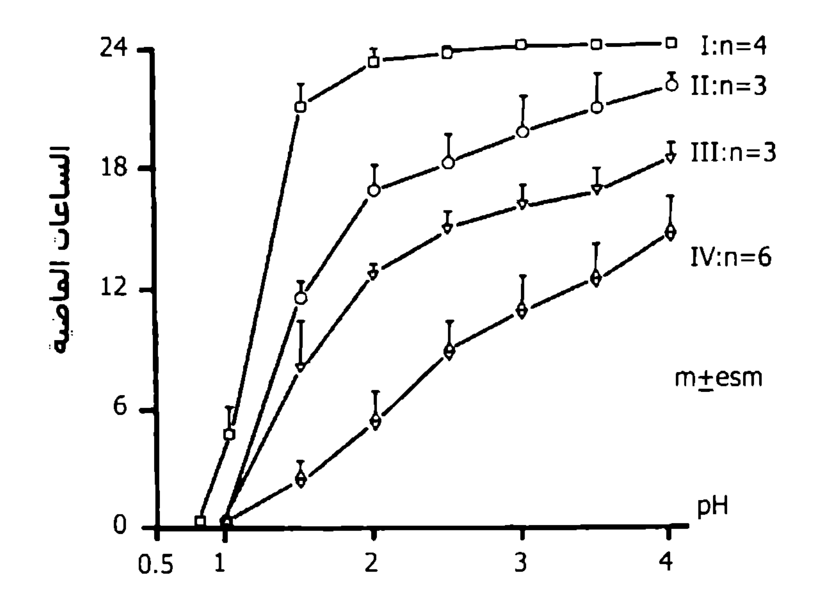
السوماتوستاتين ذو التأثير المديد: Octréotide

- بسبب تأثيره المضاد للإفراز المعدي الحامضي تحت تأثير إفراز الغاسترين، فإن استخدام السوماتوستاتين في معالجة تناذر زولينجر-إيليسون مبررٌ.
- يؤدي إعطاء الأوكتريوتيد (Samdostatine) بجرعة 200 µg يومياً بالطريق تحت الجلدي إلى انخفاض وسطي في الإفراز الحمضي بمقدار 95% في الساعة الأولى، وبمقدار 57% في الساعة الثانية.
- يمكن أن تستمر الفعالية المضادة للإفراز حتى الساعة 48.
- كان تخفيض الإفراز الحامضي، الذي تم الحصول عليه بإعطاء جرعة 400 µg يومياً مقسمة على حقنتين، غير كافٍ في 3 من أصل 5 من أجل الحصول على تحكم جيد بالإفراز الحمضي (10 mmol/h>DAB قبل الإعطاء التالي بحسب خصائص فعالية NIH)، وغير كافٍ في 5 حالات من أصل 5 من أجل الحصول على بروفيل مُرضٍ لـ PH على مدى 24 ساعة.
- هذا يقود إلى مشاركة السوماتوستاتين مع مضادات إفراز أخرى (ولاسيما مضادات H2).
- لا يقدم السوماتوستاتين فائدة مميزة في معالجة NEM.
- يجب أن نلاحظ أيضاً إمكانية الهروب من المعالجة.
- بتخفيض قيمة غاسترين الدم، يمكن أن يكون للمعالجة بالسوماتوستاتين فائدة في تحديد خطر تطور أورام كارسينوئيدية محبة للفضة في قاع المعدة.
- إن السيئة الأساسية لهذه المعالجة على المدى الطويل حالياً هي سعر التكلفة مقارنة بالعلاجات الأخرى المتوافرة، وضرورة الإعطاء بالطريق تحت الجلدي.

خصائص الجرعة ومراقبة الفعالية

- يتضمن بدء معالجة المضادة للإفراز تقويم فعالية هذه المعالجة منذ إقرارها وطول فترة استمرارها من أجل عدم تعريض المريض إلى خطر الاختلاطات في حالة الفعالية غير التامة أو الهروب.

خصائص فعالية المعالجة المضادة للإفراز الحمضي في تناذر زولينجر- إيليسون
سريرياً: • اختفاء كامل للإسهال في عدة أيام. • اختفاء كامل للآلام الشرسوفية. تنظيرياً: • شفاء إصابات القناة الهضمية العلوية والمراقبة بالتنظير. إفرازياً: • مستوى حموضة على مدى 24 ساعة يقاس بمقياس PH داخل المعدة. • قيم DAB قبل ساعة من إعطاء الدواء صباحاً < 10 mmol/h. (معدة غير معالجة جراحياً) أو < 5 mmol/h. (في حالة قطع معدة جزئي سابق) أو أقل في حالات التهاب المريء.



تسجيل مستمر على مدى 24 ساعة لقيم PH داخل المعدي في 8 حالات من تناذر زولينجر-إيليسون معالجة بالطرق العلاجية المضادة للإفراز المختلفة:

- **بروفيل PH (M±ESM) مصنف بحسب الصيرورة السريرية للمريض (□ الدرجات I، O الدرجات II، Δ الدرجات III، ◊ الدرجات VI).**
- **توافق الأرقام العربية عدد الدراسات، والأرقام الرومانية درجات النجاح العلاجي المحددة كالتالي:**

I: عدم تحسن الإسهال والإصابات القرحية العفجية-الصائمية بعد أسبوعين من المعالجة.

II: زوال الإسهال دون شفاء الإصابات التقرحية العفجية-الصائمية بعد 3 أشهر من المعالجة.

III: اختفاء الإسهال واندمال الإصابات التقرحية-العفجية-الصائمية بعد المعالجة، ثم عودة ظهور الأعراض التنظيرية والسريرية في الأشهر الستة التي تلي بدء المعالجة.

IV: اختفاء الإسهال مع اندمال كامل للإصابات التقرحية العفجية الصائمية في الأشهر الستة من بدء المعالجة دون هروب علاجي تالي: فترة المتابعة 12-24 شهراً.

- تتغير الجرعات المضادة للإفراز الضرورية من أجل تخفيض المستوى الإفرازي إلى حدود الفعالية المحددة أعلاه من مريض إلى آخر ليس فقط بسبب المستوى الإفرازي الحمضي قبل المعالجة وإنما بحسب الامتصاص الهضمي للدواء الذي يمكن أن يتغير.
- قد لا يكون التحكم بفرط الإفراز المعدي الحمضي إلا عابراً. ويمكن أن يحدث الهروب العلاجي خلال الأشهر التالية، مما يتطلب زيادة الجرعات اليومية.

عناصر المراقبة على المدى الطويل للمعالجة المضادة للإفراز الحمضي في تناذر زولينجر- إيليسون
سريرياً: • الأعراض المؤلمة. • العبور المعوي. تنظيرياً: التنظير بالألياف الزجاجية المريني-المعدي-العفجي السنوي مع: • مراقبة المخاطية. • البحث عن فرط تنسج الخلايا ECL القاع- معدية. إفرازياً: قياس DAB سنوياً، على الأقل، تحت المعالجة في الساعة السابقة لتناول الدواء صباحاً.

- بعيداً عن مشكلات مراقبة الفعالية العلاجية على الإفراز المعدي الحامضي، فإن احتمال المعالجة المطولة بالمضادات الإفرازية الحالية يطرح مسألة تغير المخاطية القاعية لدى المرضى الذين يبدون فرط غاسترين الدم.
- في دراسة فرنسية متعددة المراكز، طوّر 11 مريضاً من أصل 20 فرط تنسج الخلايا المحبة للفضة في المخاطية القاعية.
- يظهر فرط التنسج بمظاهر مختلفة: منتظم مع ظهور خلايا محبة للفضة في كل المخاطية، أو غير منتظم مع خلايا متوزعة بشكل خطي على طول الأنبوب الغدي أو في حالات أخرى، متجمعة لتشكل عقيدات دقيقة.
- ظهرت هذه الخلايا اعتباراً من الشهر 44 من المعالجة لدى مريض يعالج بـ 160 mg أوميبرازول يومياً.

- في دراسة أجريت في فرنسا، وقامت بمراقبة المرضى الذين يظهرون تناذر زولينجر-إيليسون، لم تتغير كثافة الخلايا المحبة للفضة القاعية خلال الثمانية عشر شهراً الأولى من المعالجة المضادة للإفراز بواسطة الأوميبرازول.
- تبقى العوامل التي تتدخل في تحويل المظهر النسيجي لفرط الإفراز في الكتلة الورمية الغدية والتي تميز الأورام الكارسينوئيدية متجاهلة بشكل كبير.
- في SZE، ظهرت الأورام الكارسينوئيدية المعدية، التي قمنا بوصفها، بشكل جيد تحت المعالجة بمضادات H2 وكذلك تحت الأوميبرازول، وفي جميع الحالات تقريباً، يتعلق الأمر بالمرضى الذين يعانون من NEM نمط I.

الجراحة

يمكن مناقشة نوعين من التداخل الجراحي فقط

1- استئصال المبهم فوق-الانتقائي.

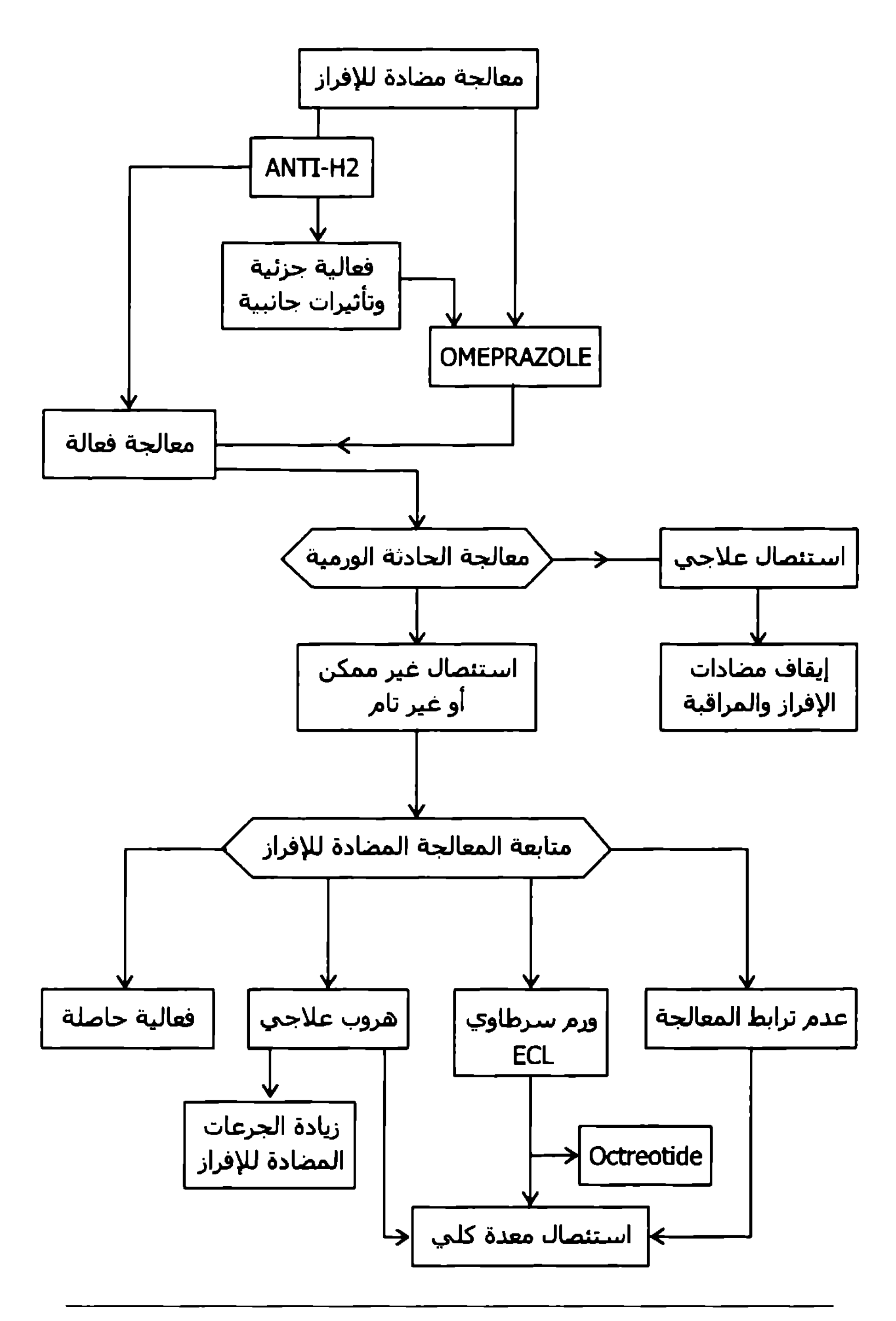
2- استئصال المعدة الكلي.

- يجب تجنب أي تداخل آخر يتعلق باستئصال المبهم- وتصنيع البواب أو استئصال المعدة الجزئي بسبب خطر الاختلاطات بعد- الجراحية المرتبطة بالمراقبة غير الكافية لفرط الإفراز الحامضي.
- يسمح استئصال المبهم فوق الانتقائي بتخفيض الجرعة المضادة للإفراز الضرورية للتحكم بفرط الإفراز الحامضي. ولكنه يعرض المريض إلى خطر التهاب المريء الشديد أحياناً.
- لا يجرى الاستئصال المعدة الكامل إلا في حالة:

1- عدم ترابط المعالجة.

2- مقاومة المعالجة الدوائية، ولكنها أصبحت نادرة مع مضادات الإفراز القوية المتاحة (ولاسيما الأوميبرازول).

3- حدوث فرط تنسج هام لخلايا ECL القاعية. وفي هذه الحالة يمكن مناقشة معالجة بالسوماتوستاتين (Qctréotide) اعتماداً على التأثير المضاد للتأثير الاغتذائي للغاسترين، مضافاً إلى تأثيراته المثبطة لإطلاق الغاسترين والإفراز الحمضي.



تناذر زولينجر اليسون: استراتيجية علاج فرط الإفراز المعدي الحامضي

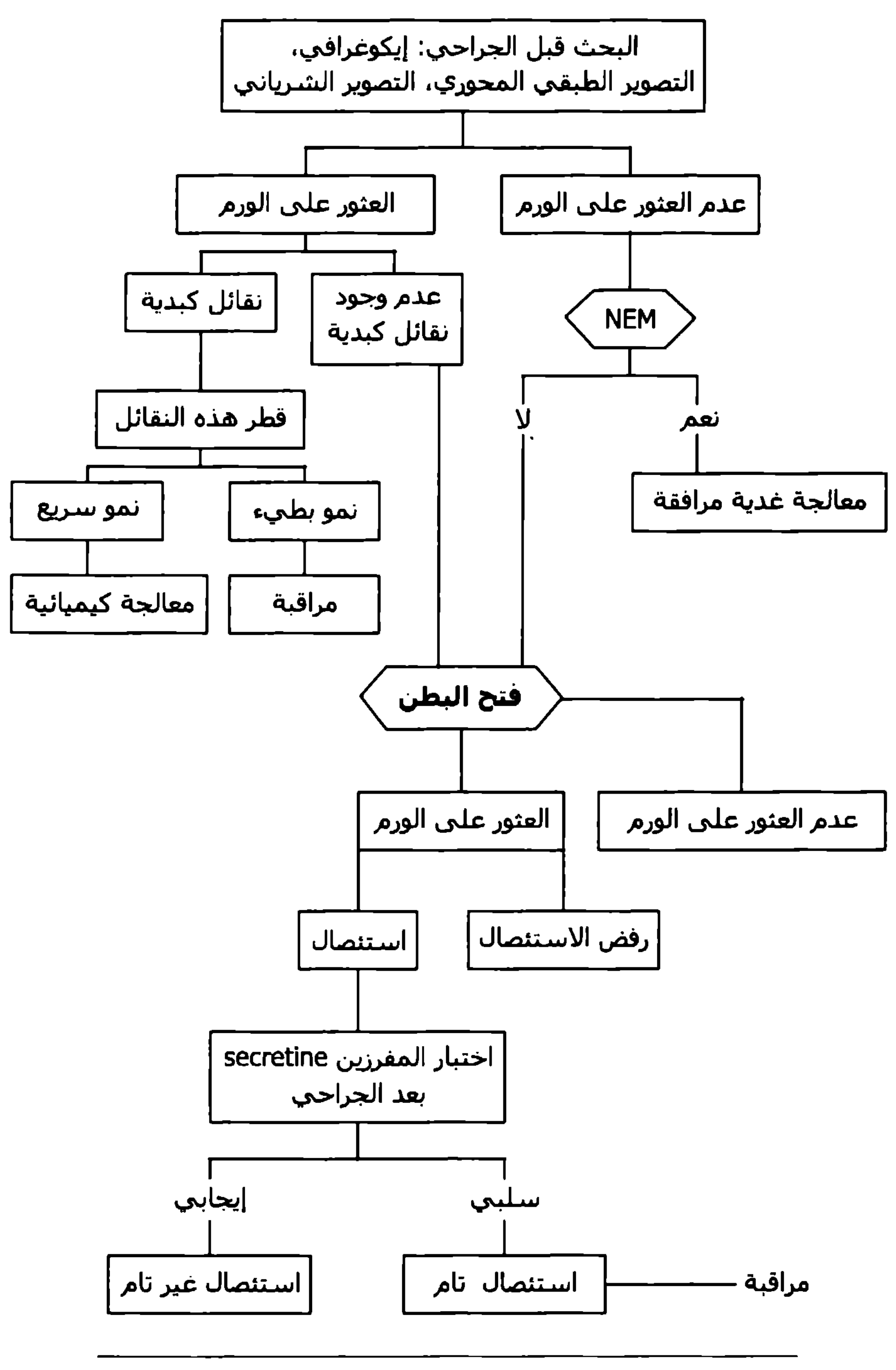
معالجة الحادثة الورمية

- يرتبط أكثر من نصف الوفيات المشاهدة في تناذر زولينجر–إيليسون حالياً بتطور الحادثة الورمية، وفي المقام الأول بتطور النقائل الكبدية.
- يمثل الاستئصال الجراحي الإمكانية العلاجية الوحيدة للورم: يجب تجربة كل شيء من أجل تحديد مكان الورم واستئصاله عندما يكون ذلك ممكناً.

لسوء الحظ، نلاحظ من المعطيات المتوافرة:

1- **30-36%** من الأورام نقائلية عند التشخيص.
2- تشخيص النقائل الكبدية لدى هؤلاء حوالي **25%** من المرضى خلال الخطة الأولية.
3- لا يكتشف أي ورم لدى **12-47%**.
4- الورم غير نقائلي بعد في **18-48%** من الحالات ولكنه متعدد في نصف الحالات.

- حتى لو كان الاستئصال ممكناً في حوالي **31%** من الحالات، فإنه لا يبدو كاملاً، مع حدوث التراجع، إلا في **50%** من حالات الورم البنكرياسي المفرد، وفي **88%** من حالات الأورام خارج البنكرياسية المفردة (العفجية والتوضع العقدي المفرد والذي تناقش طبيعته النقائلية). لا تمثل هذه الحالة إلا **10-20%** من حالات **SZE**.



المخطط العلاجي للحادثة الورمية في تناذر زولينجر اليسون

- بالرغم من تقنيات التصوير الحالية، فإن حوالي 25% من أورام المعدة لا يمكن اكتشافها قبل شق البطن.
- في غياب النقائل الكبدية وNEM I، يجب إجراء شق البطن. ويجب إنجازه من قبل جراح خبير. ويتعلق الأمر باستقصاء جراحي دقيق.
- في تجربة Stabile وPassaro التي جرت على 24 مريضاً لا يبدون نقائل كبدية، تم اكتشاف الورم بسهولة في 60% من الحالات، وفي 20% من الحالات، لم يكتشف الورم إلا بعد البحث الدقيق، وحدد في مستطيل تشريحي يحدده الاتصال بين القناة المرارية والقناة الكبدية في الأعلى، والاتصال بين العفج الثاني والثالث في الأسفل والاتصال بين جسم وبرزخ البنكرياس في اليسار.
- في حالة فتح البطن الأبيض (عدم وجود أورام) (12-20% من حالات SZE)، ينبغي ألا يجرى إجراء استئصال البنكرياس الذيلي، من ناحية المبدأ، إلا في حالة صعوبة التحكم بتناذر فرط الإفراز الشديد. تبين التجربة التواتر المرتفع للتكاثر المنتشر في هذه الحالة، وبالنتيجة عدم فائدة هذه الحركة.
- في حال ورم رأس البنكرياس، وعدم إمكانية التشعيع، لا ينصح بإجراء استئصال البنكرياس- العفج الرأسي بسبب الخطر الجراحي وشيوع التوضعات المتعددة.
- يجب البحث عن NEM I بشكل منهجي قبل شق البطن.
- في حالة فرط الغدد جارات الدرق، يجب إجراء الاستئصال الجراحي لنظائر الدرق قبل شق البطن، وذلك اعتماداً على التأثير المفضل لاستئصال نظائر الدرق على مستوى الإفراز المعدي الحمضي وغاسترين الدم.
- يشكل اكتشاف NEM I (25% من الحالات) بالنسبة لمعظم المؤلفين مضاد استطباب لكل مبادرة جراحية ورمية، بسبب الخصائص المنتشرة للتكاثر الورمي.
- يستطيع فقط المرضى الذين لديهم ورم إنسولين مرافق أن يستفيدوا من الاستئصال الورمي.

المعالجة الكيميائية

- في تناذر زولينجر-إيليسون، تضم المعالجة الكيميائية (لدى المرضى الذين يبدون نقائل كبدية تطورية وعرضية) مشاركة الستربتوزوتوسين و5-فلورو-يوراسيل.
- يبدي نصف هؤلاء المرضى هدوء كاملاً للمرضى. إن مدة الهدوء الوسطية حوالي 17 شهراً.

- لا يبدو أن العمر وطبيعة المعالجة المضادة للإفراز المعدي ومقر استئصال الورم البدئي وطريق إعطاء المعالجة الكيميائية تأثيراً على الاستجابة للمعالجة. بالمقابل يبدو غاسترين الدم الأساسي قبل-العلاجي أخفض بشكل هام لدى المستجيبين منه لدى غير المستجيبين.
- تتراوح فترة ظهور الاستجابة، بحسب الدراسات، بين 3-12 شهراً.
- إن إعادة المعالجة، في حال النكس، بواسطة الستربتوزوتوسين غير فعالة. حيث يمكن مناقشة إجراء سد E كيميائي في هذه الحالة.
- قد تصبح الزراعات الكبدية مع أو بدون استئصال الورم الكبدي حلاً مستقبلياً لهذه الأمراض.

التطور والإنذار

- تتعلق قيمة البقاء على قيد الحياة حتى 5 سنوات بتمييز وتحديد توضع الحادثة الورمية:

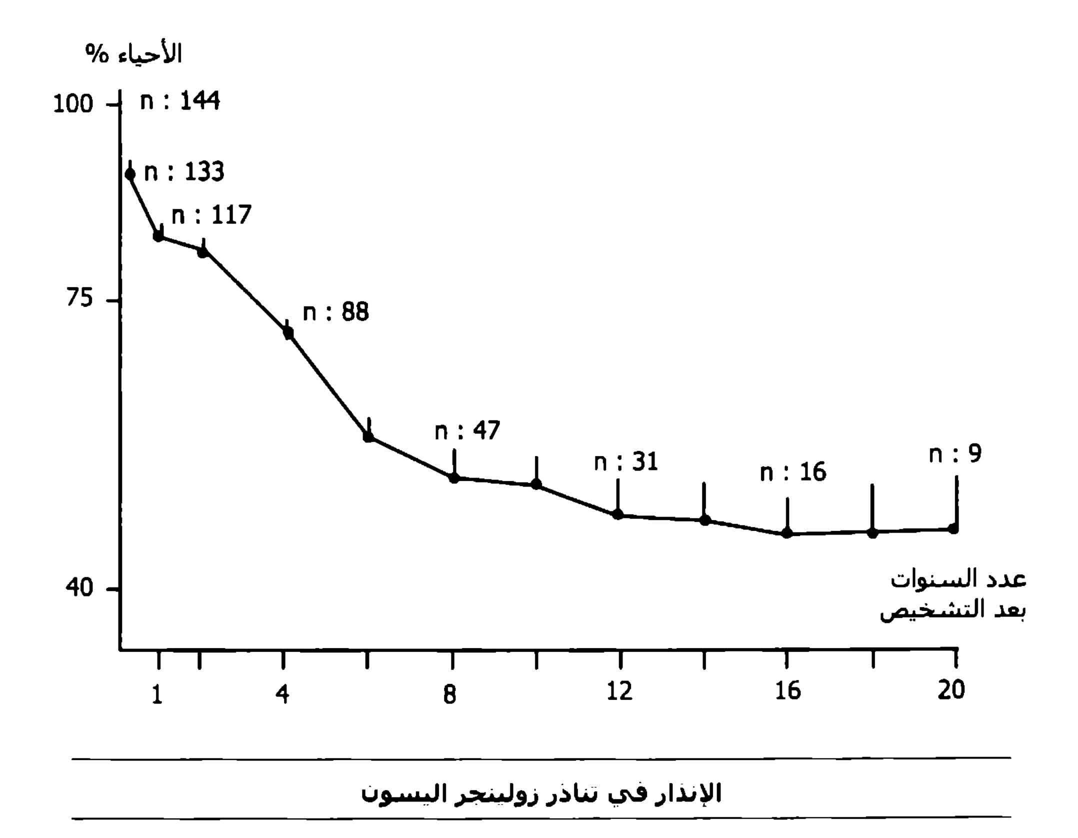
ورم معدة + نقائل كبدية	%27
NEM	%48
ورم معدة بنكرياسي	%62
عدم وجود أورام (شق بطن أبيض)	%67
ورم خارج بنكرياسي	%69

- إن احتمال البقاء على قيد الحياة حتى 6 سنوات 66 ± 5%، وحتى 10 سنوات 55 ±6% (معطيات عام 1985).

أسباب الوفاة

أسباب حدوث 57 وفاة في دراسة من 144 مريض حامل لـ SZE (دراسة Bichat)

الوفاة في الفترة بعد- الجراحية	11
وفاة مرتبطة بـ SZE:	31
نقائل كبدية	24
اختلاطات الإصابة الغدية المرافقة	3
اختلاطات بعد جراحية (عوز النزف بعد الجراحة)	4
وفاة غير مرتبطة بـ SZE	15



الإنذار في تناذر زولينجر اليسون

ورم الغلوكاغون

التعريف

- يعطى اسم ورم الغلوكاغون للتناذر الذي يضم تناذراً سريرياً لفرط إفراز الغلوكاغون (تظاهرات جلدية بشكل خاص) وورم خلايا A المفرزة للغلوكاغون.
- نضيف إلى ذلك أورام الخلايا A مع فرط إفراز الغلوكاغون (بدون أعراض سريرية). ونميزها كأورام أو فرط تنسجات الخلايا A المترافقة مع تكاثر أورام أخرى غدية صماوية في نطاق التنشؤات الغدية الصماوية المتعددة من النمط I (NEM I).

الوبائية

- يقدر الحدوث السنوي بـــ 1 حالة/20×10^6 من السكان.
- إن العمر الوسطي للحدوث 65 سنة (الحدود 84-19).
- نسبة الجنس امرأة/رجل = 55/45.

التظاهر السريري

- تسمح دراسة Guillausseau التي ضمت 130 مشاهدة، وتقرير A.F.C بالتعرف على الأعراض الرئيسية.
- لا يصبح ورم الغلوكاغون عرضياً إلا بعد فترة طويلة من التطور، أو عندما يفرز كميات كبيرة جداً من الهرمونات.
- إنه ورم ذو تطور بطيء حيث يبقى لوقت طويل لا عرضياً.
- إن التظاهرات السريرية لورم الغلوكاغون هي جلدية قبل كل شيء.

التظاهرات الجلدية 90%

- إن الحمامى التنخرية المهاجرة مميزة للإصابة: تنخر سطحي بشروي في نقاط الحكاك والرض (بين الأصابع-ظاهر القدم-العجان-عقب القدم).
- يتطور في أسبوع إلى أربعة أسابيع: لطخة حمامية-فقاعات-سطح متآكل-وَسَف (تقشر).
- يحرض الشفاء المركزي أشكالاً قوسية، عديدة الدوائر، ثعبانية، كما أن التصبغات التندبية شائعة.

- وهذه الحمامى مزمنة معاودة، وأحياناً حكاكية.
- يمكن أن تترافق أحياناً بصلع، وبزوال الشعر العاني، والإبطي، وحثل (سوء تغذية)، وضمورالأظافر، وتساقط الشعر، والتهاب النسيج الضام، والتهاب اللسان، والتهاب الفم، وتقيح زاوية الشفتين.

1- تسبق الإصابة الجلدية تشخيص ورم الغلوكاغون بـ **6-8** سنوات وسطياً. وربما ترتبط مع فرط الاستقلاب الآزوتي.

2- يؤثر تسريب الأحماض الأمينية أو تخفيض غلوكاغون الدم بواسطة **Octréotide** أو استئصال الورم، على التناذر البشروي بشكل كبير.

- وصفت إصابات مشابهة في حالات نقص الزنك والتهاب البنكرياس المزمن والمرض الحشوي.

النحول 96%

- شديد > **20 kg (44/68)**. وهو يدل على فرط الهدم المحرض بالغلوكاغون. ليس له قيمة إنذارية.

التظاهرات الخثرية-الصمامية: 24%

- صمامة رئوية في **11%** من الحالات. وإن أسباب هذا الميل الخثري-الصمامي ليست معروفة بعد.

الإسهال 14%

بدون سوء امتصاص، وأحياناً تضخم الزغابات.

الآلام البطنية 11%

بدون خصائص مميزة.

الاضطرابات النفسية

اعتلالات دماغية من نمط عوزي أحياناً.

التشخيص المخبري لتناذر فرط الوظيفة الغدية الصماوية

- يمكن تفسير الشذوذات الحيوية جزئياً بسبب تأثير الغلوكاغون على انحلال الغليكوجين وانحلال الدسم.

الداء السكري 78%

- ذو شدة مختلفة (HGPO نمط سكري: 34% سكري معالج بخافضات السكري الفموية، سكري معتمد على الإنسولين 24%).
- لا ترتبط شدته مع فرط غلوكاغون الدم بسبب مرافقته بإفراز إنسولين طبيعي وحتى زائد.
- لا يحدث تأثير الغليكوجين المولد للخلون في وجود الإنسولين.

نقص بروتينات الدم

- نقص الألبومين < 30g/ l في 81% من الحالات: انخفاض تركيز الحموض الأمينية ولاسيما الأحماض الأمينية المشكلة للغلوكاغون (الآلانين، الغلوتامين).

نقص دسم الدم

- نقص كولسترول الدم، نقص تري غليسيريدات الدم التالي لانخفاض اصطناع VLDL الكبدي.

فقر الدم 61%

زنك الدم طبيعي

سرعة التثفل

مرتفعة. و إن سرعة تثفل طبيعية تنفي التشخيص.

تشخيص فرط غلوكاغون الدم الورمي

الخاصية الشديدة للإفراز

واضحة في أغلب الحالات.

- في الشروط الأساسية، يزداد غلوكاغون الدم بشكل ثابت (150 pg/ml > N) :
  - أكبر >1000 pg/ml في 50 حالة من أصل 58 حالة.
  - بين 1000-500 pg/ml في 4 حالات من أصل 58 حالة.
  - تكون 500-200 pg/ml في 2 حالة من أصل 58 حالة.
  - يمكن ملاحظة فرط غلوكاغون الدم < 500 pg/ml في حالات مرضية أخرى:

1- السكري: (جميع حالات السكري غير المعاوضة، ما عدا الحالات التالية لاستئصال البنكرياس أو التهاب البنكرياس).
2- نقص هدم الغلوكاغون: قصور كلوي-قصور كبدي شديد.
3- الأمراض الشديدة الهادمة (الالتهابات، الشدة، الحروق،...)
4- فرط غلوكاغون الدم العائلي.

- لا يلاحظ فرط غلوكاغون الدم >1000 pg/ml إلا في حالات تشمع الكبد والمفاغرة البانية-الكهفية.

الإفراز الورمي الناقص

كما تثبت النسبة العالية للبروغلوكاغون (حوالي 42% مقابل 17% في الشروط الطبيعية).

الخاصية غير المنظمة للإفراز

يمكن إثباتها بالاختبارات الديناميكية (إفراز غير قابل للكبح ناتج عن إعطاء الغلوكوز فموياً، ويزداد بتسريب الأرجنين، وينخفض بتسريب المفرزين **Sécrétine** وريدياً)

ليس لهذه الاختبارات الديناميكية أهمية في التشخيص.

يترافق فرط الإفراز الورمي أحياناً مع إفراز زائد لببتيدات أخرى

1- إنسولين الدم أعلى من القيمة الطبيعية غالباً، وهذا يشرح عدم التوازي بين قيم الغلوكاغون وشدة السكري.

2- pp (50% من الحالات).

3- السوماتوستاتين (66% من الحالات).

4- ACTH ،VIP، الكالسيتونين.

التشخيص الطبوغرافي للحادثة الورمية

- إن ورم الغلوكاغون هو ورم مفرد في أغلب الحالات، كبير الحجم، وخبيث غالباً في لحظة التشخيص.
- يختصر الجدول تحليل المعطيات التي أوردها Guillausseau، وتقرير AFC:

توضع الحادثة الورمية
المقر: – بنكرياس (n=148): • ذنبي 37%. • جسمي 24% • رأسي 22%. • منتشر 14%. – خارج بنكرياسي (n=2): • كلوي.
الحجم: أقل من 3 cm 20%. 3-10 cm 60%. أكبر من 10 cm 20%.
الخباثة: أكثر من 80%

النقائل:
• كبدية: > 50% لحظة التشخيص.
• عظم-عقد-كظر: >10%.
المرافقات:
ورم الغاستربن+ورم الإنسولين: 30/150
NEM I: 5/150.
NEM II: 2/150.

إن التعرف قبل الجراحي على الورم سهل غالباً بسبب الحجم الكبير (11 حالة/14).

التشخيص الطبوغرافي قبل-الجراحي (معطيات A.F.C)				
	عدد الحالات	تشخيص إيجابي	إيجابية خاطئة	سلبية خاطئة
الإيكوغرافي	14	9	1	4
التصوير الطبقي المحوري	7	5	1	1
التصوير الشرياني	11	9	1	1
القثطرة البوابية	3	2	-	1

المعالجة

- إن ورم الغلوكاغون هو ورم ذو تطور بطيء: يجب إجراء الاستئصال الجراحي الكلي أو الجزئي حالما يكون ذلك ممكناً.

مراقبة تناذر فرط غلوكاغون الدم

يجب أن تتضمن:

1- التغذية الجيدة مع تسريب الأحماض الأمينية، كما أن الزنك فعال أحياناً على التناذر الجلدي.

2- منع الاختلاطات الخثرية-الصمامية بواسطة مضادات التخثر والأسبرين.

3- سمح إنقاص إفراز الغلوكاغون بواسطة Octréotide، حسب النتائج الأولى، بالحصول على تحكم بالتظاهرات الجلدية وسوء التغذية بدون التأثير على الحجم الورمي.

معالجة الورم

الجراحة

- يجب إجراء الاستئصال الجراحي عندما يكون ممكناً، حتى لو كان جزئياً.
- في الحقيقة، يكفي إنقاص الحجم الورمي من أجل التحكم على الأقل مؤقتاً بتناذر فرط الوظيفة وبسوء التغذية بشكل خاص: من بين 92 مريضاً، أجريت الجراحة لـ 42. وحكم على فعاليتها من خلال:

1- الاختفاء السريع للتظاهرات الجلدية.

2- تصحيح فقر الدم.

3- استعادة الوزن.

ولكن النكس شائع: بسبب الاستئصال الجزئي والنقائل.

المعالجة الكيميائية

- يعطي D'eticène (DTIC) نتائج أفضل من STZ و5FU. فمن بين 8 حالات تعالج، لاحظ Kessinger انخفاض أكثر من 50% من غلوكاغون الدم خلال أكثر من 3 أشهر لدى 7 مرضى. ولم يبرهن بشكل موضوعي على تأثير المعالجة على الحجم الورمي إلا في حالة واحدة.

ورم VIP

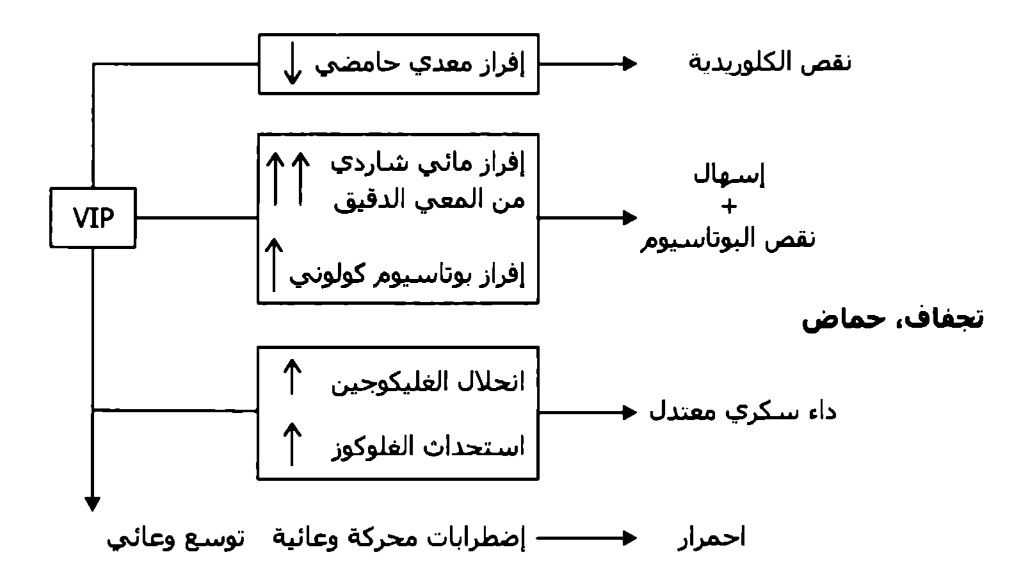
تعريف

- نضع تحت مصطلح "ورم VIP" الأورام المترافقة مع فرط إفراز VIP، التي تؤدي في أغلب الأحيان إلى الإسهال المائي الغزير.
- يمكن أن يكون الورم بنكرياسياً، كما هو الحال في الملاحظتين الأوليين اللتين بلغ عنهما Verner وMorrison عام 1958 أو خارج-بنكرياسي.
- قد يرتبط بورم ذي منشأ عصبي من نمط الورم العصبي العقدي أو الورم الأرومي العصبي العقدي أو ورم القواتم.

الوبائية

- إصابة نادرة (لم يبلغ سوى عن 62 حالة حتى عام 1992)، يلاحظ في جميع الأعمار، مع ذروة شائعة في العقد الرابع من العمر. وهو أكثر شيوعاً لدى النساء بمقدار 3 أضعاف الرجال.

الآلية مرضية



- يرتبط الإسهال بفرط الإفراز المائي الشاردي للمعي الدقيق الذي يضاف إليه فرط إفراز البوتاسيوم القولوني.
- إن إعادة امتصاص الماء والصوديوم في مستوى القولون متغيرة.
- يعتبر VIP الوسيط الرئيسي المسؤول عن فرط إفراز المعي الدقيق المرتبط بزيادة AMPc الخلوي في مستوى الخلايا المعوية.
- كما اتهمت وسائط أخرى كببتيد الهيستيدين الإيزولوسين (PHI) والناتج من نفس سليفة الهرمون الذين يأتي منه VIP والبروستا غلاندينات E2 وF2 وPP، ولكن دورها يبدو محدوداً.

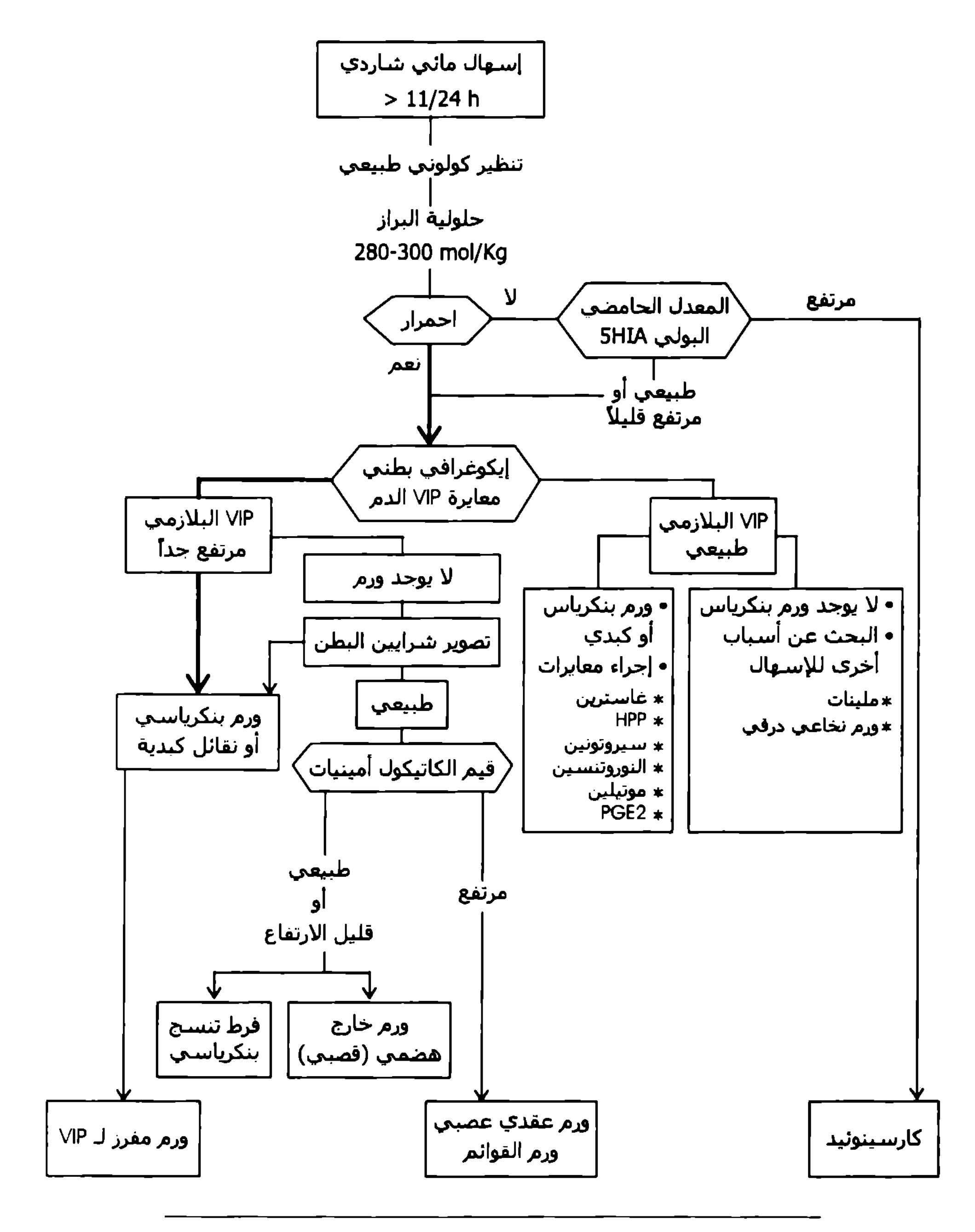
التظاهرات السريرية لفرط الوظيفة

يسيطر على التظاهرات السريرية لورم VIP الإسهال ونتائجه الاستقلابية.

الأعراض الرئيسية والحيوية للكوليرا البنكرياسية والنسب المئوية المشاهدة في 48 حالة	
الأعراض السريرية:	%.
الهضمية:	
• إسهال مزمن.	100.
• إقياءات.	50.
• آلام بطنية.	35.
• نزف هضمي (قبل المعالجة).	4.
الجلدية:	
• احمرار.	23.
• شرى أو طفح.	8.
• تصبغ.	13.
• وذمات.	8.
العصبية والنفسية:	
• خذل أو شلل.	25.
• تكزز.	13.
• تشنجات cramps.	8.
• اضطرابات نفسية.	19.

عامة:	
• نحول.	.90
• تجفاف.	.83
• تعدد البيلات.	.21
• حمى.	.15

خصائص الإسهال المشاهدة في سلسلة من 46 مريض	
عدد التبرزات/يوم: < 5: 10% < 10: 51%	اختبار د-كسيلوز غير طبيعي 6%
حجم الغائط (L/24 h.): < 3، < 1: 30% < 5: 37%.	اختبار Schilling غير طبيعي 13%.
بوتاسيوم الدم < 3.5 mmol/l: 83%	ضمور الزغابات العفجية: 9%
ألبومين الدم < 35 g/l: 30%	إسهال دهني < 6g/h.: 16%.



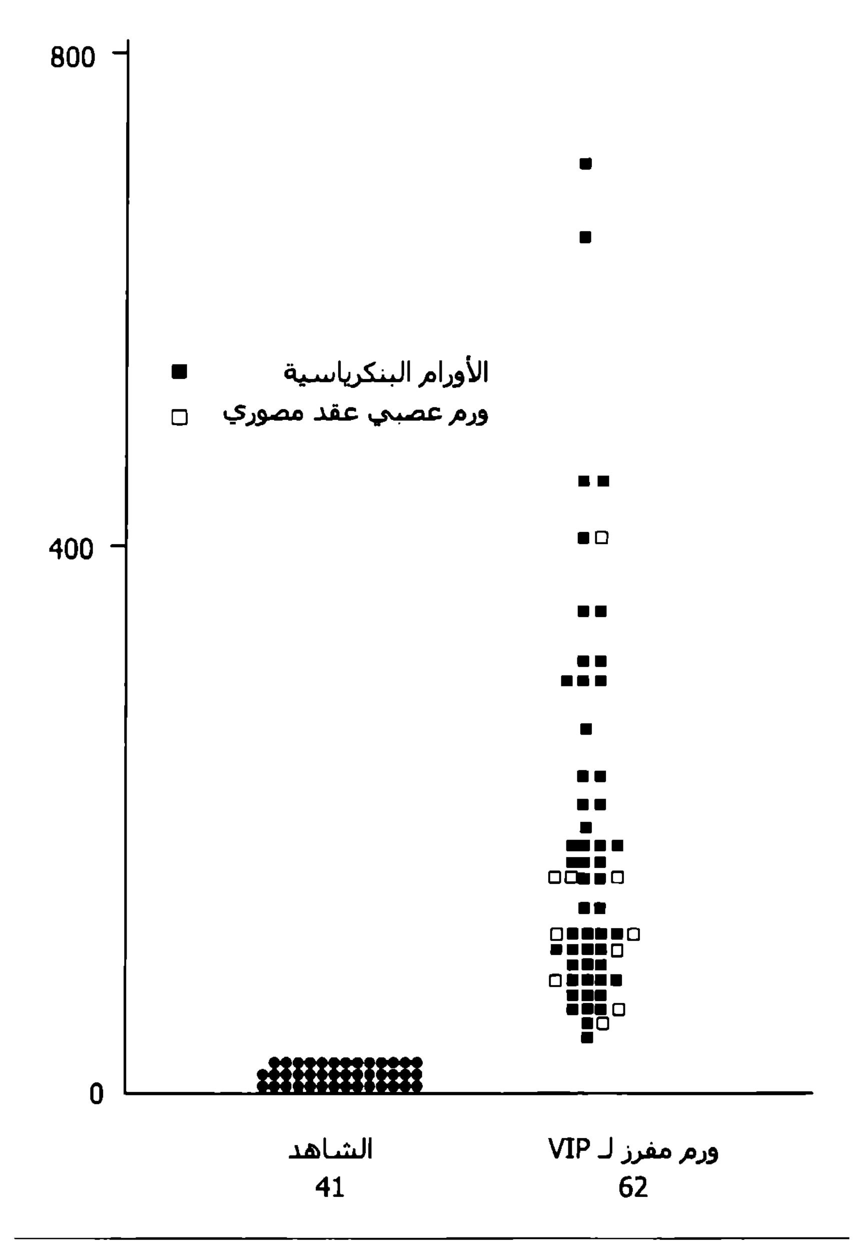
الاستراتيجية التشخيصية للإسهال المائي الشاردي الغزير

النتائج الحيوية

- إن العلامات الحيوية ناتجة بشكل أساسي عن الإسهال ويسيطر عليها نقص بوتاسيوم الدم.

الشذوذات الحيوية الرئيسية المشاهدة في ورم VIP		
فرط كالسيوم الدم، نقص فوسفور الدم	40-50%.	
شذوذات HGPP	20-50%.	
الاضطرابات الشاردية	القيم	
	الشديدة	المتوسطة
صوديوم الدم (mmol/l)	164-120	132
بوتاسيوم الدم (mmol/l)	4-1.5	2.5
كلور الدم (mmol/l)	129-75	100
البيكاربونات (mmol/l)	26-9.5	17
أزوت الدم (mmol/l)	33.3-2.7	11.7

- إن فرط كالسيوم الدم ليس شاهداً على فرط نشاط نظائر الدرق إلا نادراً. ويتراجع عادة بعد استئصال الورم المفرد لـ VIP.



التراكيز البلازمية لـ VIP (pmol/l) لدى 41 مريضا طبيعيا و62 مصابا بورم VIP.

التشخيص المخبري لورم VIP

- يتم التعرف على فرط إفراز VIP بسهولة بواسطة المعايرة البلازمية.
- إن القيم البلازمية مرتفعة جداً غالباً وتزيد عن 50 pmol/l في 90% من الحالات.
- يمكن مشاهدة ارتفاع معتدل في VIP في حالة القصور الكلوي الشديد.
- إضافة إلى فرط إفراز VIP، من الشائع مشاهدة ارتفاع قيم PP (70% من الحالات) والكالسيتونين والسيروتونين والغاسترين وPGE2 أو F2 والنوروتنسين Neurotensine في البلازما أو الورم.

التشخيص الطبوغرافي لورم VIP

- إن تشخيص الورم طبوغرافياً سهل في أغلب الأحيان بسبب الحجم الكبير للورم. يلاحظ تضخم كبدي في الفحص السريري في 13% من الحالات وكتلة بطنية في 4% من الحالات.

توضع ورم VIP
بنكرياسي 84%: • توضع ذيلي. • مفرد في 80-90% من الحالات (فرط تنسج في 2%). • الطول > 3 cm في 78% من الحالات. • الخباثة في 50% من الحالات. نقائل كبدية أو عقدية في 40% من الحالات. خارج بنكرياسي 16%: (ولاسيما لدى الأطفال) • ورم قصبي. • ورم عقدي عصبي. • ورم المصورات العقدية.

توضع ورم VIP قبل الجراحة (حسب A.F.C)				
	عدد الحالات	شاذ	إيجابية كاذبة	سلبية كاذبة
الإيكوغرافي	6	6	–	-
التصويرالطبقي المحوري	5	3		2
التصوير الشرياني	11	8		3

في حال سلبية الفحص ولاسيما بالتصوير الشرياني يجب التفكير بـ

1- التوضع الخارج هضمي ولاسيما التوضع الرئوي.

2- بفرط التنسج البنكرياسي المنتشر.

المعالجة

التحكم بتناذر فرط الوظيفة الغدية الصماوية

- إن تصحيح الاضطرابات المائية–الشاردية بالتسريب الوريدي المركزي أمر أساسي.
- يجب الانتباه بشكل خاص إلى تصحيح نقص بوتاسيوم الدم وفرط كالسيوم الدم المحتمل.
- يمكن أن يحدث فرط إفراز معدي حمضي مع قرحة عفجية أحياناً أثناء معالجة الورم. ويجب تجنبها بمعالجة منهجية مضادة للإفراز الحامضي.
- ظهرت فعالية العديد من المركبات الدوائية في معالجة الإسهال.
- الكورتيكوئيدات (إنقاص VIP، إنقاص TCT، تحريض الامتصاص المعوي لـــ H2O، Na). الليثيوم (نقص تفعيل الأدينيل سيكلاز)، الميتوكلوبراميد (إنقاص VIP)، الإندوميتاسين (تثبيط اصطناع البروستاغلاندينات).
- إن الأوكتريوتيد Octréotide هو المعالجة الأولى حالياً لتناذر فرط الوظيفة الغدية الصماوية.
- يمكن مشاهدة ظواهر هروب علاجية ونكس عند إيقاف المعالجة التي يعطى فيها السوماتوستاتين وريدياً، مما يؤدي إلى عودة الإسهال وبشكل خاص فرط الكالسيوم الشديد.

التجربة	عدد المرضى	الجرعة بـــ ميكرو غرام/يوم الوسطية (VE)	المدة (شهر) الوسطية (VE)	الفعالية			
				إسهال		ورم VIP	
				انخفاض	فشل	انخفاض	فشل
أمريكا	13	303 (50-600)	6 (0.3-24)	10	2	6	3
أوروبا	13	(200-300)	(2-18)	10	3	8	2
الكلي	26	(50-600)	(0.3-24)	20	5	14	5

معالجة الورم

- في غياب النقائل الكبدية (50% من الحالات)، فإن الاستئصال الجراحي للورم هو المعالجة الأولى.
- يجب اقتراح استئصال الورم، وحتى الجزئي منه. حتى لو كان تأثيره العرضي ليس إلا مؤقتاً.
- في غياب النقائل، تعطي المعالجة الكيميائية العامة (5-فلورو-يوارسيل – ستربتوزوتوسين) أو المعالجة بالسد الكبدي Embolisation نتائج غير ثابتة وعابرة.

التطور والإنذار

- يتعلق التطور بشكل أساسي بإمكانية الاستئصال الورمي.
- يمكن تأمل الشفاء في حالة الاستئصال التام (50% من الحالات).

ورم السوماتوستاتين

- تكاثر ورمي سليم أو خبيث يتكوّن في أغلبيته على حساب الخلايا D.

المعطيات الوبائية

- منذ وصف الحالة الأولى في عام 1977، بلغ عن أكثر من خمسين مشاهدة.
- العمر الوسطي للتشخيص حوالي 50 سنة. ويصيب الرجل أكثر من المرأة.

ظروف التشخيص

بلغ Vinik عن الحالات الـ 48 التي قام بدراستها في عام 1987:

- تتعلق التظاهرات السريرية جزئياً بالقيم البلازمية للسوماتوستاتين. ويكتشف الورم غالباً عند الفحص السريري للبطن أو شق البطن الذي يؤكد، بعد تحليل الورم، ورم السوماتوستاتين.
- يمكن أن يتم التشخيص في اتجاه خاطىء: عند وجود سكري مرافق، حصاة مرارية، إسهال دهني، هزال، نقص الكلوريدية، معايرة SRIF (العامل المثبط لتحرر هرمون النمو).

التوضع

- إن التوضع البدئي هو البنكرياس (n=27) أو العفج (n=20).
- إن الورم ذو حجم كبير غالباً، ونقائلي قبل وضع التشخيص.

التشخيص الحيوي (المخبري)

- القيمة البلازمية لـ SRIF أعلى بـ 50 ضعف القيمة الطبيعية. إن ارتفاع SRIF أقل مقداراً في التوضعات العفجية.
- إن ارتفاع SRIF ليس نوعياً، ويلاحظ في حالات أخرى: سرطان لب الدرق، سرطان الرئة ذو الخلايا الصغيرة، ورم القوائم.

الإنذار

- يعتمد الإنذار على بكورة التشخيص. من بين الحالات 48 المبلغ عنها، شوهدت 20 حالة وفاة، ثمانية منها خلال الـــ 14 شهراً التي تلت التشخيص.

ورم السوماتوستاتين		
عدد الحالات	بنكرياسي (27)	معوي (21)
العمر الوسطي: الحدود	30-84 (53)	27-77 (49)
معدل الجنس: ذكر/أنثى	18/27	9/21
السكري	21/27	3/14
الحصى المرارية	17/18	6/14
الإسهال	11/12	3/8
الإسهال الدهني	10/12	1/8
نقص الكلوريدية المعدية	6/7	1/6
خسارة الوزن	9/10	4/9
اليرقان		3/9
الآلام الشرسوفية		9/9
مقر الورم	• الجسم • غير محدد	• المستقيم: 5 • أخرى: 2/21
النقائل: • كبد • عقد	23/25. 19/23. 8/23.	11/16. 3/16. 8/16.
مختلفة	2/32	
جسم Psammona *		8/12

*: التشكل داخل- الخلوي الملاحظ في ME والذي يوجد فقط في أورام السوماتوستاتين المعوية.

الأورام النادرة

ورم PP

التعريف

- ورم غدي صماوي يتألف بشكل شبه حصري من خلايا PP يرافقه وجود تراكيز عالية من PP داخل الورم.
- يجب تمييز هذه الأورام من الأورام المختلطة التي نجد فيها نسبة تتراوح من 22 إلى 27% من خلايا PP وفرط تنسجات تشاهد حول الأورام.

المعطيات الوبائية

- بلغ عن حوالي 20 حالة. يتراوح عمر الحدوث بين 20-74 سنة مع تساوي نسبة الحدوث بين الرجل والمرأة.

ظروف التشخيص

- يتعلق الأمر غالباً بأورام صامتة، تكتشف بواسطة تناذر ورمي غير نوعي.
- في بعض الحالات، فإن الجدول السريري يتضمن إسهالاً مائياً-شاردياً يقارن مع الجدول المشاهد في ورم VIP.

التوضع

- يتوضع الورم في البنكرياس في 19/21 حالة، مع نقائل عقدية أو كبدية في 8/20 حالة، يكتشف NEM في 7/21 حالة.

ورم السوماتوكرين Somatocrinome

التعريف

- ورم غدي صماوي يفرز السوماتوكرين (العامل المطلق لهرمون النمو أو GRF) وهو العامل المحرض بشكل انتقائي لإطلاق هرمون النمو (GH) من النخامى الأمامية.

التواتر

- وصفت بعض الحالات (5 حالات فقط) للورم المقيم في البنكرياس.

التشخيص

- يشار إلى التشخيص عند اشتراك ضخامة النهايات مع غياب الورم النخامي ووجود ورم بنكرياسي.

المرافقة

- في الحالات الخمس المبلغة، اشترك فرط إفراز GRF مع الإفراز الشديد للسوماتوستاتين المسؤول عن تظاهرات سريرية أخرى مثل الداء السكري والإسهال الدهني، وله تأثير مثبط غير تنافسي على الـ GRF، فإن كانت ضخامة النهايات موجودةً، فهناك إمكانية مرافقة NEM نمط I (حالتين بلغ عنهما).

الأورام الغدية الصماوية غير الوظيفية

التعريف ونسبة الحدوث

- لا تترافق بعض الأورام الغدية الصماوية خلال كامل (أو جزء) تطورها بأي تظاهرات سريرية أو حيوية (مخبرية) لفرط الوظيفة الغدية الصماوية: وتسمى غير وظيفية.
- في تقرير لـ AFC: كانت 15% من الأورام البنكرياسية الغدية الصماوية غير وظيفية.

التشخيص

- في غياب تناذر فرط الوظيفة الغدية الصماوية، اكتشف الورم الغدي الصماوي متأخراً بسبب تظاهرات ورمية غير نوعية للورم البدني أو النقائل الكبدية، أو أثناء الاستقصاء الروتيني.
- يقوم التشخيص على التحليل النسيجي للورم وتحليل المحتوى الإفرازي المحتمل للحبيبات داخل الخلوية التي تكتشف بالمجهر الإلكتروني في 60% من الحالات.
- إن هذه الأورام خبيثة في 90% من الحالات.

التنشؤات الغدية الصماوية المتعددة NEM

التعريف

- إن التنشؤات الغدية الصماوية المتعددة NEM أو الأورام المتعددة الغدية الصماوية هي تكاثرات (سليمة أو خبيثة) خلوية متزامنة أو متابعة لعضوين غدين صماويين على الأقل.
- إن لـــ NEM خاصية وراثية.

التصنيف

- تصنف NEM في نمطين بحسب الغدد الصماوية المتضمنة أو الإصابات خارج–الغدية المحتملة المرافقة.

التنشؤات الغدية الصماوية المتعددة NEM تصنيف ونسبة % حدوث الإصابات الغدية			
مقر الإصابة	NEM I تناذر WERMER	NEM II	
		IIa تناذر SCHIMKE	IIb تناذر SIPPLE
جارات الدرق	82-87	50	
البنكرياس	80-100 ورم معدي 60 ورم إنسولين 26-8 ورم VIP: 7	R**	R**
النخامى	33-65	-	-
قشر الكظر	27-37*	-	-
ورم القواتم	-	60	30
الدرق	20*	-	-
سرطان لب الدرق	-	100	90
ورم عصبي عقدي			
ورم شحمي، ورم الألياف العصبية	-	-	100
شذوذات الهيكل (حدب، صدر مقعر، تناذر Marfan			

* إصابة عادة غير وظيفية والتناذر الورمي غائب.

** نادر.

نسبة حدوث NEM نمط I

تواتر NEM نمط I أثناء الأورام الغدية الصماوية المختلفة	
ورم المعدة	%25 (%60-18)
ورم الإنسولين	%4-8
ورم الغلوكاغون	5/150
ورم السوماتوستاتين	2/21
ورم VIP	3/10
ورم PP	
كارسينوئيد (المنشأ: المعي الأمامي)	59 حالة موصوفة
فرط نشاط نظائر الدرق	≈ %3

الخصائص التشريحية-المرضية

- في NEM I فإن التكاثر الورمي الغدي الصماوي متعدد المراكز عادة، وله صورة ورم غدي دقيق أو فرط تنسج.

تشخيص NEM

في حال احتمال NEM يجب

- البحث دائماً عن إصابة غدية أخرى مرافقة عند اكتشاف ورم غدي، ولاسيما بنكرياسي.
- لا تترافق الإصابة الغدية دائماً بتناذر فرط الوظيفة الغدية الصماوية. يمكن أن تكون هذه الإصابة تشريحية فقط (نخامى، درق، قشر الكظر).
- إجراء استقصاء عائلي عند اكتشاف إصابة غدية صماوية متعددة. وإن الاستقصاء الذي يقوم فقط على السوابق المرضية ليس كافياً. فهو ليس إيجابياً إلا في 6% من الحالات.
- بالمقابل، يسمح الاستقصاء الأكثر منهجية مع فحوص متممة باكتشاف NEM لدى 34% من الحالات.

استقصاء الشخص المشكوك بإصابته بـ NEM (مريض أو فرد من العائلة)، الاستقصاء الأساسي				
الإستجواب والفحص السريري	سوابق فرط نشاط جارات الدرق، تظاهرات فرط كلس الدم.	سوابق قرحة عفجية و/أو التهاب العفج، إسهال (حتى لو كان متقطعاً)	تظاهرات نقص سكر الدم	سوابق ورم النخامى، انقطاع الطمث، ثر الحليب، ضخامة النهايات
الفحوص المتممة	كلس الدم (3 أضعاف الحالة الأساسية) استقصاءات فوسفوكلسية (3 أضعاف)	قياس DAB، غاسترين الدم، التنظير الليفي الزجاجي.	معايرة مزدوجة لسكر الدم وإنسولين الدم.	برولاكتين الدم، GRH، تشعيع السرج التركي
استقصاء في مركز متخصص	PTH، AMPc البولي	اختبار المفرزين Sécrétine	اختبار الصيام الببتيد C.	الحقل البصري ACTH.
التشخيص	فرط نشاط جارات الدرق	ورم معدي	ورم الإنسولين	ورم نخامي

النتائج العلاجية

- يغير اكتشاف إصابة غدية صماوية متعددة من الاستراتيجية العلاجية.
- إن الخاصية متعددة البؤرية أو فرط التنسجية للإصابات الورمية البنكرياسية تجعل الاستئصال الكلي للنسيج الورمي أمراً مستحيلاً.
- لكن ذلك يبقي العمل الجراحي مبرراً أحياناً من أجل التحكم ببعض التناذرات الغدية الصماوية الشديدة (ورم VIP، ورم الإنسولين، ورم السوماتوستاتين). في حالة تناذر زولينجر-إيليسون، يجب أن تسبق المعالجة الجراحية لفرط نشاط الدرق الاستئصال المحتمل لورم الغاسترين دائماً.

المعالجة الكيميائية للأورام الغدية الصماوية الهضمية والبنكرياسية

- إن تعذّر إجراء استئصال كامل للأورام الصماوية ذات المنشأ الهضمي أو البنكرياسي يقود إلى اقتراح معالجات أخرى للعملية الورمية، ولاسيما المعالجة الكيميائية.

الأدوية المستخدمة

- أبدت 4 منتجات مضادة للانقسام الخيطي فعاليتها في معالجة الأورام الغدية الصماوية، الستربتوزوتوسين والأدريامايسين و5–فلوروبوراسيل والدياكاربازين.
- تتعلق الحساسية للمعالجة الكيميائية بنوع الورم. ومؤخراً بلغت OBERG عن فائدة الأنترفيرون.
- يمكن استخدام هذه العقارات في المعالجة الوحيدة أو المعالجة الكيميائية المتعددة. إن مشاركة FU 5- الستربتوزوتوسين هي الأكثر شيوعاً. وتبدو فعاليتها أكبر من فعالية إعطاء الستربتوزوتوسين لوحده.
- يبدو في المعطيات الحالية بأنه في حالة مقاومة الستربتوزوتوسين فإن الأدريامايسين يثبت فعاليته.

طريق الإعطاء

المعالجة الكيميائية بالطريق داخل الوريد

- يبين الجدول التالي الجرعات المستخدمة في الإعطاء الوريدي:

مضادات الانقسام الخيطي المستخدمة في معالجة الأورام الغدية الصماوية للأنبوب الهضمي والبنكرياس			
التسمية	مضادات الاستطباب	الجرعة البدئية الاعتيادية	الاستمرارية
ستربتوزوتوسين Zanozar	القصور الكلوي: (الكرياتينين > 1.5 mg/ml (أو 133 Mmol/l) أو بروتين البول > 0.2 g/24 h.	500 mg/m²/j لفترة 5 أيام يمزج مع 9.5 ml مصل فيزيولوجي، ثم التمديد في 250 ml مصل فيزيولوجي، حقن وريدي على مدى أربع ساعات.	كل ستة أسابيع
5 FU 5 Fluoro-Uracile		400 mg/m²/j لـ 5 أيام متتابعة، يمدد بـ 250 ml مصل فيزيولوجي. الوصل على Y على التسريب السابق، يحقن على مدى 4 ساعات.	كل 6 أسابيع
ادريامايسين Doxoruticine Adriblastine	• سوابق وعائية قلبية • قصور أكليلي • إصابة اقفارية على ECG	500 mg/m² وريدياً ببطء شديد على مدى 30 دقيقة.	كل 4 أسابيع
دي كاربازين Déticène	نقص الترومبين	250 mg/m²/j لمدة 5 أيام متتالية	كل 4 أسابيع.

المعالجة الكيميائية الموضعية داخل الشريان

- يحتفظ بها لمعالجة النقائل الكبدية. وهي مبررة بسبب:

  1- غياب المعالجة الكيميائية الجهازية الفعالة جداً.

  2- السمية العامة للستربتوزوتوسين.

  3- الخاصية الغالبة لهذه النقائل في التوضع بشكل شديد في الكبد، وتوعية هذه النقائل وإن أكثر من 95% منها ذو منشأ شرياني.

- تقدم المعالجة الكيميائية داخل الشريان إمكانية الاستخدام الموضعي لجرعات عالية جداً لمضادات الانقسام الخيطي التي لها تصفية جسدية كلية مرتفعة أو تصفية كبدية هامة. وهي تسمح بالحماية بالنسبة للكبد السليم الذي يتلقى توعية بوابية عالية (70% من الجريان الدموي الكبدي) وبالتالي القليل من مضادات الانقسام الخيطي.

- يبدو أن هذه المعالجة الكيميائية داخل الشريان سمحت بالحصول على نتائج أفضل في تجربة Anderson.

- السد الكيميائي داخل الشريان **Chimio-embolisation intra-artérelle** للنقائل الكبدية تقنية حديثة تبحث عن استثمار التأثير النافع للإفقار بالمشاركة مع المعالجة الكيميائية. وهي تنتمي إلى المحاولات التي تجرى مع المعالجات لإصلاح الجريان الشرياني الذي يزيد تركيز مضادات الانقسام الخيطي في مستوى الورم. وتقوم باستخدام تقنيات الكابسولات الميكروية (المحفظات الدقيقة) أو المستحلبات الليبيدية.
- لقد بينت الدراسات الأولية الفعالية المشجعة نسبياً لهذه التقنية: **60%** من الاستجابات الموضوعية كانت متوافقة، وفي جميع الحالات كانت الاستجابة أعلى من السد لوحده أو الربط الشرياني الجراحي.
- إن مضاد الانقسام الخيطي المستخدم عادة هو الأدرياميسين. وهذه المعالجة ليست مستطبة لدى المرضى الذين تزيد أعمارهم عن **75** سنة أو الذين يعانون من قصور كلوي أو قلبي أو الذين لديهم خثرة وريدية بوابية. أما الاختلاطات فهي القصور الكلوي والآلام البطنية والحمى والإقياءات.
- يجب أن يسبق السدَّ الكيميائي طورُ تميه ومعالجة بالصادات الحيوية بالسيفوتاكسين والمترونيدازول تستمر لمدة **3** ساعات قبل المعالجة، ولمدة **48** ساعة بعدها.
- من أجل تجنب الاختلاطات المرتبطة بالتحرر الهرموني الفجائي بسبب التنخر الورمي، يجب وضع المرضى على معالجة بـــ **Octréotide** بطريق تحت الجلد، بجرعة **400 µg** يومياً لمدة **24** ساعة على الأقل قبل السد الكيميائي و**24** ساعة بعده.

المعالجة الكيميائية: التأثيرات الثانوية-عناصر المراقبة-تكييف الجرعات						
	التأثيرات الثانوية	عناصر المراقبة	تكييف الجرعة			
			طبيعي	منخفض	%	إيقاف
الستربتوزتوسين	• كلوية: قصور كلوي • هضمية: إقياء-إسهال. • كبدية: انحلال خلوي. • أخرى: حمى-لانظمية-تنخر جلدي-نقص الخلايا-الدموية.	بروتين البول g/24 h. كرياتينين Mmol/l (CBC) .G.B./mm3 صفيحات/mm3 (CBC)	0.2 >. 133 >. 1.500<. صفيحات>100.000	0.2-0.5 133 100.000 >	50 50 75	0.5< 133< معالجتان متاليتان 1.500> صفيحات<75.000
5FU	• هضمية. • دموية. • نقص خلايا الدم	(CBC) .G.B./mm3 صفيحات/mm3 (CBC)	2.000< صفيحات>100.000	1.500-2.000	75	1.500> صفيحات<100.000
ادرياmaيسين	• قلبية. • دموية. • نقص خلايا الدم	ECG (CBC) .G.B./mm3 صفيحات/mm3 (CBC)	طبيعي>2.000 صفيحات>150.000	2.500-2.000 100.000-150.000	75 75	شاذ 1.500> صفيحات<100.000
Déticène	نقص البيض نقص البروتين	(CBC) .G.B./mm3 صفيحات/mm3 (CBC)	2.000< 150.000<	1.500-2.000 150.000-100.000	75 75	1.500> 100.000>

الخصائص والفعالية

- يمكن أن يتأخر تأثير المعالجة الكيميائية لعدة أسابيع. ويُحكم على هذا التأثير ليس فقط من تراجع حجم الورم تبعاً لخصائص OMS والحالة العامة، وإنما من خلال الأعراض الوظيفية ومعايرة الواسمات الورمية، مع العلم أنه لا يوجد دائماً توازٍ بين تطور الحجم الورمي وتطور قيم هذه الواسمات، ولا يوجد هذا التوافق إلا في 65% من الحالات تقريباً.

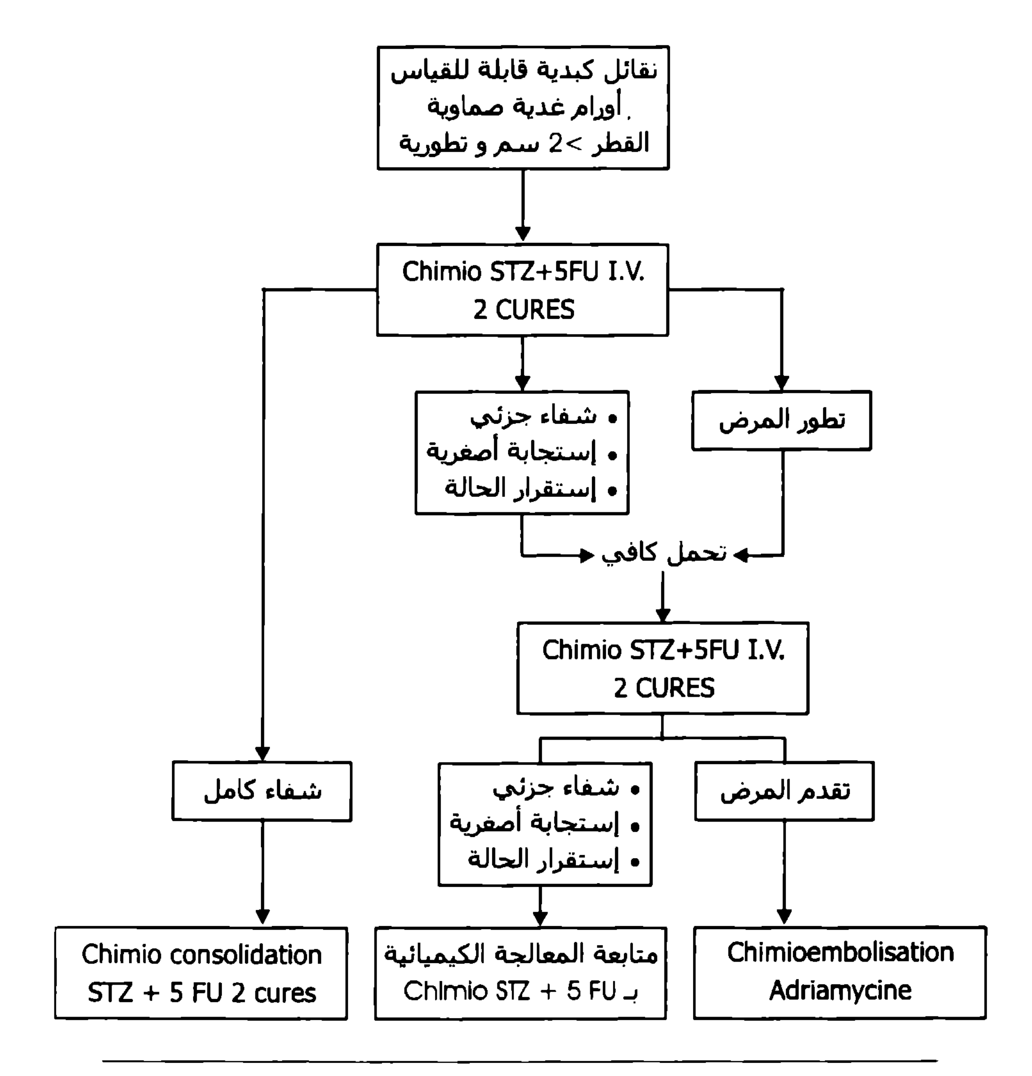
الخصائص الموضوعية للحكم على فعالية المعالجة الكيميائية حسب OMS (منظمة الصحة العالمية)
آ- الاستجابة الموضوعية: • تعافٍ كامل. الاختفاءُ الكامل للعلامات السريرية وصور الإصابة. • تعافٍ جزئي: انخفاضُ مجموع منتجات الآفتين ذواتي أكبر قطر بمقدار أكبر من 50%، من دون ظهور إصابات جديدة. وفي حالة تضخم الكبد، نقص حجم الكبد بمقدار 30% على الأقل. وفي جميع الحالات يجب تحديد: فترة الحصول على الاستجابة، فترة الاستجابة الموضوعية ونوعية الحياة. ب- الاستجابات الأصغرية: نقص حجم بمقدار 25-50%. ج- الثبات: نقص حجم الورم بمقدار 25% على الأقل. د- تطور الآفة: زيادة بمقدار 25% أو ظهور آفات جديدة.

النتائج

- من الصعب تقييم نتائج المعالجة الكيميائية التي تقوم على تحليل الدراسات المختلفة.
- إن قيمة الاستجابة هي من رتبة 20-30% في المعالجة الكيميائية الوحيدة، و30-50% في المعالجة الكيميائية المتعددة مع فترة استجابة أطول بقليل (6-8 أشهر).
- تصبح المعالجة الكيميائية داخل الشريان الكبدية أكثر فعالية مع قيم استجابة بحدود 40-70% مع فترة استجابة أطول أيضاً.
- يعطي السد الكيميائي قيماً أكثر ارتفاعاً من رتبة 20-60% ولكن مع اختلاطات أكثر شيوعاً من رتبة 20%.

استطبابات المعالجة الكيميائية

- إن المعالجة الكيميائية موجهة للأورام الغدية الصماوية الخبيثة والتطورية والعرضية.
- يجب أن لا ننسى أن الأورام الغدية الصماوية هي أورام مختلفة المنشأ وذات تطور بطيء. وغير متوقعة غالباً.
- يجب اقتراح المعالجة الكيميائية قبل كل شيء للمرضى الذين يبدون نقائل تطورية وعرضية.
- لا تقترح المعالجة الكيميائية إلا عندما يكون الاستئصال الجراحي مستحيلاً.
- ويجب اختيارها بحسب حالة المريض. وعندما تكون المعالجة الكيميائية فعالة، يجب دائماً دراسة الإمكانية الجراحية فيما بعد.



المخطط العلاجي للمعالجة الكيميائية للأورام الغدية الصماوية للأنبوب الهضمي والبنكرياسي

الدراسة النسيجية لورم غدي صماوي

- القطعة الجراحية الموافقة لورم غدي صماوي في الأنبوب الهضمي أو البنكرياس، سواء تم التعرف على الورم فيها أو ما زال مشكوكاً به، يجب أن تخضع إلى تحليل نسيجي دقيق من أجل تحديد البنية ونوع الإفراز.
- يوجب هذا التحليل إجراء فحص بالمجهر الضوئي مع الجمع بين عدة أنواع من المثبتات وكذلك إجراء فحص بالمجهر الإلكتروني الذي يتطلب تقنية حفظ عالية.

الفحص بالمجهر الضوئي

التلوين المعياري

- إن التلوين الأكثر استخداماً هو **Hémalum Eosine Safran (HES)** ويسمح بتحليل بنية الورم بأكمله والتعرف غالباً على طبيعته الغدية الصماوية، ولكنه لا يسمح بتحديد نوع الخلايا الغدية الصماوية الموافقة.

التلوين بالفضة argentique

- إن ألفة الفضة، أي القدرة على تثبيت أملاح الفضة و**Argentaffinité** (أي إرجاع أملاح الفضة بعد تثبيتها)، هي خصائص لازمة لخلايا جهاز **APUD**.
- تفيد هذه التقنيات في تأكيد الطبيعة الغدية الصماوية وتحديد البنية النسيجية، و حالياً تحديد الغزو الموضعي.
- الألفة للفضة **Argentaffinité** هي خاصة نوعية لخلايا المعوية **EC** (بسبب الخاصة المرجعة للسيروتونين)، أما التقنيات **Argyrophiles** فهي غير نوعية. وهي تكشف عن مجموع الخلايا المفرزة للأمينات الببتيدية. وهي لا تلون الخلايا **D** (السوماتوستاتين) ولا الخلايا **B** (الإنسولين) في جزر لانغرهانس البنكرياسية.

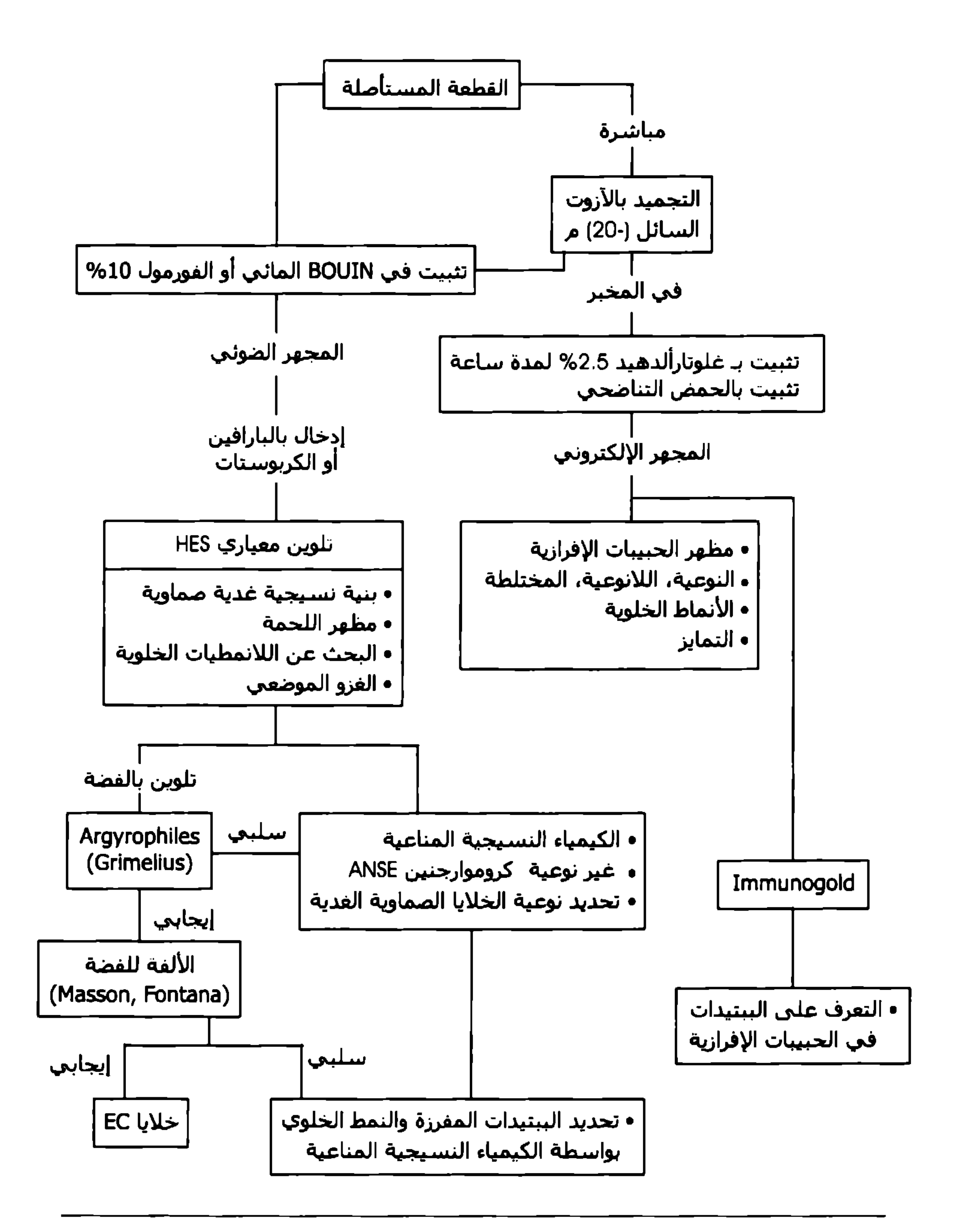
الكيمياء المناعية النسيجية

- تثبت وجود إصابة نوعية بين ضد ومستضد، إن العصبون النوعي **Enolase (NSE)** والكروموغرانين **A** هي واسمات غير نوعية لجميع الخلايا الغدية الصماوية تقريباً وتفيد (كما هو الحال في التفاعلات الأليفة للفضة) في تأكيد الطبيعة الغدية الصماوية للورم، ولاسيما عندما يكون اختبار ألفة الفضة سلبياً.

- يفيد استخدام الأجسام الضدية النوعية الموجهة ضد هرمون ما في إثبات هذا الهرمون، ويسمح بتنميط الورم.
- هذه التقنية محدودة بسبب قلة عدد الأجسام الضدية التي نملكها كما أن بعض الخلايا الورمية تطلق أشكالاً جزيئية بدئية من الهرمونات لا تتفاعل مع الأضداد المختلفة الموجودة.

الفحص بالمجهر الإلكتروني

- يمكن أن تكون الحبيبات الإفرازية للخلايا الورمية نموذجية لنوع خلوي غدي صماوي أو لا نموذجية بحسب درجة تمايز الورم. ومع ذلك قد لا يوجد توافق كامل، داخل الورم الغدي الصمي، بين مظهر الحبيبات ومحتواها. يمكن أن تحوي الحبيبات الإفرازية أشكالاً جزيئية شاذة من أحد الببتيدات.
- تحوي أغلب الأورام الغدية الصماوية أنماطاً خلوية مختلفة (أورام مختلطة).
- تسمح تقنية immunogold بالتعرف على الببتيدات في مستوى الحبيبات الإفرازية.
- يسمح استخدام جزيئات الذهب ذات الحجم المختلف بالتعرف على العديد من الببتيدات في داخل نفس الخلية. وحتى في داخل نفس الحبيبة الإفرازية بمشاركة المظهر المورفولوجي للحبيبات وتقنيات الذهب المناعي، نستطيع أن نتصور نوع الورم الغدي الصماوي في أغلب الحالات.
- هذا مهم بشكل خاص في الأورام غير الإفرازية عندما يكون الجدول السريري والحيوي غير موجه إلى نوع ورمي مميز، أو في الأورام المفرزة من أجل التعرف على المنتجات العديدة للإفراز.



التصرف العملي العلاجي والتحليل التشريحي- المرضي للقطعة الجراحية المستأصلة للورم الغدي الصماوي للأنبوب الهضمي والبنكرياس.

تحديد الببتيدات

- يمكن معايرة الببتيدات العصبية الهرمونية في الدم الجائل أو التعرف عليها ومعايرتها في مستوى النسج.

المعايرة في الدم

تقنيات المعايرة

- تجرى المعايرة الدموية للببتيدات بالتقنيات المناعية قبل كل شيء.

المعايرة الحيوية

- بواسطة هذه التقنيات نقيس الفعالية الحيوية. ولا تأخذ هذه المعايرة في حسبانها الأشكال غير الفعالة حيوياً، لكنها تعرض إلى خطر التضمن في معايرة الببتيدات الأخرى التي لها فعالية حيوية مقارنة (مثال: الغاسترين، CCK، الغلوكاغون، الغلوكاغون المعوي). لا تزال هذه التقنية مستخدمة من أجل معايرة CCK.

المعايرة المناعية

- تقيس هذه التقنية الفعالية الضد مورثية التي تعتمد على بنية الببتيد، وليس على فعاليته الحيوية.
- تتعلق نوعيتها (أي طبيعة أو نوعية الببتيد أو أجزاء الببتيدات التي يتم التعرف عليها) بالضد المستخدم.
- هذا يشرح جزئياً سبب ضعف معايرة بعض الببتيدات (CCK) التي لها قرابة ضد مورثية وثيقة مع ببتيدات أخرى.
- تأخذ المعايرة المستخدمة الأجسام ضدية معطاة مجموع الببتيدات التي لها نفس الموقع الضد مورثي. وبالتالي تشير هذه التقنية إلى خطر تداخل المعايرة مع معايرة ببتيدات ذات تأثير حيوي مختلف دون تمييز وببتيدات ذات وزن جزيئي مختلف أو أجزاء سلائف هرمونية ليس لها فعالية حيوية.

مبدأ المعايرة المناعية الإشعاعية

تقوم على التنافس بين Ag الموسوم (*Ag) و Ag الذي تجب معايرته مقابل الأضداد النوعية بحسب المعادلة:

$$Ag^* + Ac + Ag \rightarrow Ac \approx Ag^* + Ac \approx Ag + Ag^* + Ag$$

تبقى كمية *Ag و Ac ثابتة، تؤدي زيادة Ag غير الموسوم في الوسط إلى نقص المعقد المناعي *Ac≈Ag وتناقص نسبة:

$$\frac{Ac = Ag^*}{Ag^*} = \frac{Ag^* \text{ Bound}}{Ag^* \text{ Free}} = B/F$$

- من أجل إجراء المعايرة، ننشئ في البداية جدولاً معيارياً. حيث يمكن أن تتخرب نوعية الوسم أو طبيعة الببتيد المرجعي في شروط معينة.
- تعتمد كمية المعايرة إذاً على جودة نوعية المواد المرجعية المستخدمة. وهذه تحدد زيادة نسبة B/F تبعاً للكمية المتعرف عليها من Ag المضاف للوسط. بعد ذلك، نقوم بتحديد نسبة B/F بإضافة المصل الذي نريد التعرف على تركيز Ag فيه.
- لم تعد المعايرة المناعية الأنزيمية تستخدم النظائر المشعة كواسمات، وإنما نظام أنزيمي من نمط البيروكسيداز.

- يمكن أن تخرب بعض العوامل الببتيدات المعايرة أو تغير المعايرة. ويجب اتباع شروط أخذ العينة والحفظ بدقة.

تقنيات سحب العينة

كمية الدم المسحوب

.10 ml

أوساط سحب العينة

1- من أجل الحصول على البلازما، يجب إجراء السحب على مضاد تخثر (الهيبارين).

2- من أجل تجنب الحلمهة البروتينية للببتيدات بواسطة الأنزيمات البلازمية، يجب بالإضافة إلى التجميد السريع للعينة إضافة مثبطات أنزيمية. وليس للإينيبرول L'iniprol والترازيلول Trasylol (4000 KIU) إلا تأثيرٌ واقٍ جزئي. بينما تثبط مخلبات الكالسيوم EDTA

أو **1-10** فينانترولين **Phénanthroline** فعل الأنزيمات المعدنية فقط، كما يمكن أن يكون تحميض البلازما مفيداً.

3- من أجل تجنب التلوث الجرثومي لمصادر الأنزيمات الحالة للبروتينات، يمكن إضافة عامل مضاد للجراثيم: أزيد الصوديوم **0.05/8 mM%**.

4- انتباه: يمكن أن تتداخل الروابط الإضافية مع التفاعل المناعي **Ac-Ag**، وبالتالي يجب التقيد بالتعليمات المخبرية.

الحفظ

- بعد سحب العينة، يجب تنبيذ العينة، تجمع البلازما المفصولة، وتحفظ مجمدة (**20**°- م على الأقل) لفترات وجيزة أقل ما يمكن (**15** دقيقة).
- يجب أن يكون التجميد أقصر، كلما كان الببتيد المعاير أكثر هشاشة (**VIP**–السوماتوستاتين–النوروتنسين).
- يعرض أي انقطاع في السلاسل بسبب البرودة إلى خطر تدرك الببتيد.
- تختلف الفترة الأعظمية للحفظ حسب الببتيد، وهو يجب ألا يتجاوز عدة أشهر بالنسبة للببتيدات الأضعف.

نقل العينات

- يتم النقل في حاويات من البولي سترين المملوءة بالكربون المجمد من أجل الحفاظ على الحرارة < **20**°- م.

النتائج و وحدة القياس

- تعتمد القيم الطبيعية للنتائج بشكل خاص على نوعية المضاد المستخدم في المعايرة المناعية. وبالتالي تتغير المعايرات من مخبر إلى آخر.
- يعتمد التحويل من وحدة **pg/ml** إلى **pM** على الوزن الجزيئي للببتيدات المحددة.

M=moles/l

Fenta (f)=10^{-15}, pico (p)=10^{-12}, nano (n)=10^{-9}, micro (M)=10^{-6}

- من أجل الحصول على التحويل من PM إلى **pg/ml**:

$$Xpg/ml = \frac{YpM}{10^{-3} \times \text{الوزن الجزيئ}}$$

$$XpM = \frac{Ypg/ml}{10^{-3} \times \text{الوزن الجزيئ}}$$

التراكيز البلازمية للهرمونات الرئيسية بحسب **Bloom** وفريقه.		
- Insulin	**3 - 21 µ U/ml**	**-**
- Glucagon	**< 180 pg/ml**	**< 50 pmol/l**
- Gastrine	**< 150 pg/ml**	**< 40 pmol/l**
- VIP	**< 50 pg/ml**	**< 20 pmol/l**
- Somatostatine	**< 100 pg/ml**	**< 50 pmol/l**
- Gip	**125-500 pg/ml**	**-**
- PP	**< 500 pg/ml**	**< 200 pmol/l**
- Substance P	**< 20 pg/ml**	**-**
- Neurotensine	**-**	**< 200 pmol/l**
- Sécrétine	**-**	**< 6 pmol/l**
- Motiline	**300 pg/ml**	**-**

التحديد والمعايرة على المستوى النسيجي

التعرف على الببتيدات وتحديد توضعها

- يتم على المستوى النسيجي بواسطة تقنيات مناعية كيميائية خلوية.

تقنيات المعايرة

- تصطدم معايرة الببتيدات النسيجية بثلاث مشكلات تتعلق:

1- الانحلالية: تأكد من أن الهرمون مستخلص كلياً من النسج، وموجود بشكل كامل في سوائل الاستخلاص.

2- التدرك: تأكد من أن الهرمون لم يتدرك أو يتخرب بالانحلال البروتيني أو الأكسدة أو أثناء التخزين أو الاستخلاص. ولهذا السبب يجب جمع أجزاء النسيج في فلاكونة مجمدة مسبقاً بجليد الكربون، وحفظها في حرارة <°20- م. إن أي تسخين مهما كان قصيراً يعرض لخطر الانحلال البروتيني.

3- التداخل : المعايرة مع مواد موجودة في النسيج أو الخلاصة.

التعبير عن النتائج

* لا يوجد تعبير مثالي:

- إن التركيز النسيجي لهرمون ما هو قيمة نسبية تتغير بحسب عدة معايير كالوذمة والالتهاب والطور الإفرازي للعضو دون أن يحدث بالضرورة تغير المحتوى الهرموني من القيمة المطلقة.
- يتم التعبير عن النتائج أيضاً نسبة لـ DNA الكلي أو RNA الكلي أو البروتينات النسيجية الكلية.

الاستقصاءات الوظيفية للإفرازات المعدية

دراسة الإفراز المعدي الحامضي

- يتطلب استقصاء الإفراز المعدي جمع الإفراز المعدي بواسطة التنبيب.

تقنية التنبيب المعدي

- يتم إدخال الأنبوب بواسطة مسبار نوع Salem (قطر 14F). ويتم الإدخال عن طريق الفم بعد التخدير بالكسيلوكائين اللزج.
- يدخل المسبار حتى مسافة 45 cm أعظمياً.
- يوضع المريض بعد ذلك مضطجعاً على جنبه الأيسر.
- يستدل على الموقع الجيد للمسبار بواسطة المراقبة التنظيرية أو اختبار الماء. بعد حقن 50 ml بواسطة المسبار. ثم نقوم بحقن 100 c.c هواء ثم نجمع الماء المعطى.
- نتأكد من موقع المسبار الجيد عندما يتم جمع 80% من الماء المعطى.
- بعد ربع ساعة من المص الذي يشكل زمن التفريغ، يتم تفريغ الكيس المعدي بصورة مستمرة مع الإنزال أو بشكل متقطع كل 3 دقائق تقريباً.

تحليل الإفراز المعدي والتعبير عن النتائج

- إن الصبيب الحمضي (DA) في وحدة الزمن هو ناتج الحجم المفرز في وحدة الزمن (t) من التركيز الحمضي (CH^+) الذي يقاس بمعايرة الصودا (NaoH 0.1 N) حتى Ph=7 (حموضة قابلة للمعايرة):

DA(mmol/t)=Vol(t) X H^+ تركيز (mmol/l)

دراسة الإفراز الحمضي الأساسي

- يدرس الإفراز الحامضي عادة لمدة ساعة.
- قد يكون جمع الإفراز غير كاملٍ بسبب الموقع السيئ للمسبار أو الهروب البوابي، وبالتالي نقص تقدير الحجم المفرز.

- يؤدي الارتداد الصفراوي-البنكرياسي، الذي يستدل عليه من اللون الأصفر للسائل المجموع، إلى تعديل جزئي لشوارد +H وبالتالي نقص تقدير التراكيز الحمضية.
- وهذا يشرح (بالإضافة إلى صعوبة الحصول على حالة مثالية تماماً) التغيرات المحتملة الفردية من يوم إلى آخر لقيم الصبيب الحمضي المقيس.

دراسة الإفراز المعدي الحمضي بمساعدة واسم غير قابل للامتصاص، PEG 4000

- يتم بمساعدة مسبار أنفي ذي قناة مضاعفة ومسبار سالم **16F** يوضع عليه قثطار صغير القطر، تتوضع نهايته القاصية على بعد **50 cm** تقريباً من القوس السنية. بعد التحقق من التوضع الجيد باختبار الماء، نسرب بواسطة القثطرة الصغيرة، بمساعدة سرنغ كهربائي أو مضخة ذات صبيب ثابت، محلول **9 g/l Nacl** (سيروم فيزيولوجي) يحوي على **20 g/l** من **PEG 4000**، ويكون صبيب التسريب **0.5 ml/min** أو **30 ml/h.**
- يتم جمع العينات كل **15** دقيقة، ويعاير **PEG 4000** مباشرة، تسمح الكمية المجموعة بتقدير الهروب البوابي وفق المعادلة:

الهروب البوابي = كمية PEG المسرَّب – كمية PEG المجموع.

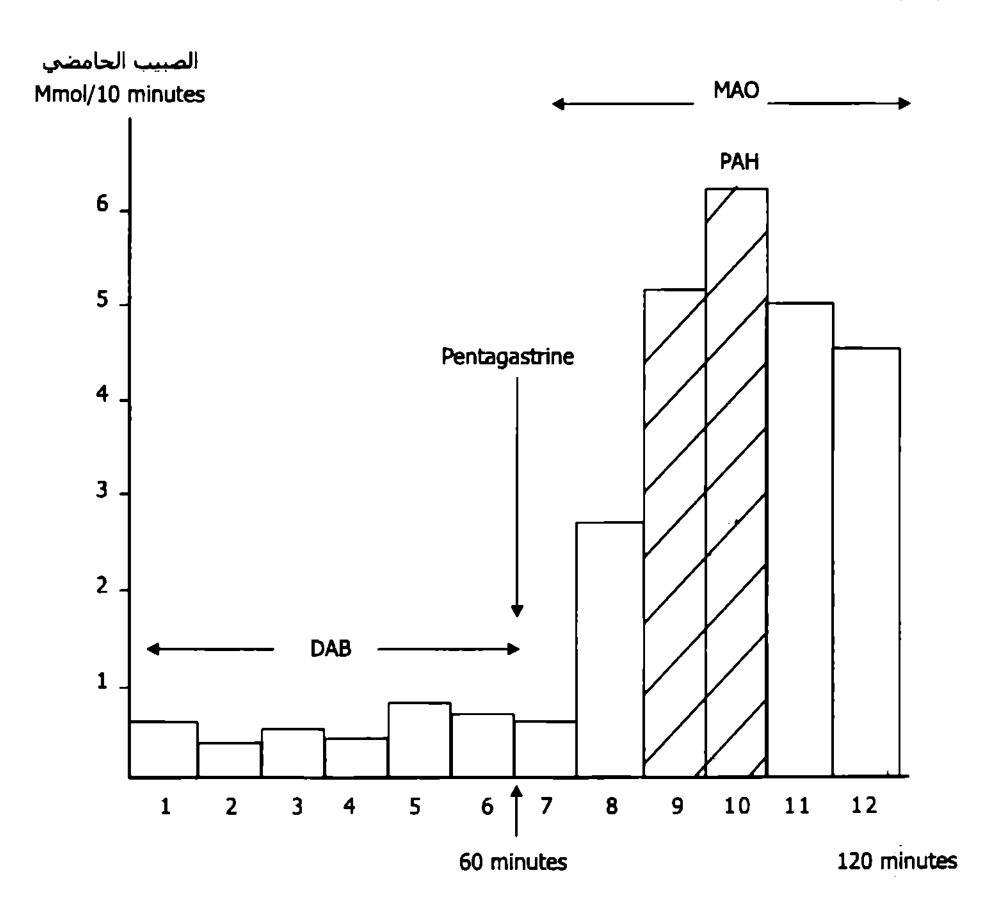
- تستخدم هذه الطريقة بشكل خاص في نطاق الدراسات الدوائية.

دراسة الإفراز الحمضي المحرض

التحريض بالبنتاغاسترين

- يحرض البنتاغاسترين الخلايا الجدارية لقاع المعدة بشكل مباشر.
- تكون الاستجابة أعظمية بجرعة **6 µg/kg**، ويتم الحصول عليها بعد **45-15** دقيقة بعد الحقن.
- يتم التعبير عن الاستجابة الإفرازية الحامضية بشكل صبيب حمضي أعظمي (الصبيب الحمضي الأعظمي **MAO**) يوافق مجموع الصبائب الحامضية المقيسة كل **15-10** دقيقة.
- توافق القمة الحمضية الساعية (**PAH**) مجموع الصبيبين الأكثر ارتفاعاً والمقيسين بالتتالي بعد **15-10** دقيقة مضروبين بـــ **3** أو **2**.

- تتناسب الذروة الحمضية الساعية (PAH) مع الكتلة الخلوية الجدارية الوظيفية.
- وتتكرر النتائج المشاهدة مع تغير بنسبة أقل من 10% من يوم إلى آخر لدى المريض نفسه. تتغير القيم الطبيعية بحسب العمر والوزن والجنس. تخطيطاً، تعتبر قيمة PAH: 25 mmol/h قيمة مرجعية لشخص متوسط العمر.
- تعتمد حساسية الخلايا الجدارية للبنتاغاسترين بشكل كبير على سلامة العصب المبهم. حيث يخفض قطع المبهم فوق الانتقائي الاستجابة الإفرازية لتحريض أعظمي بالبنتاغاسترين بنسبة 50%.

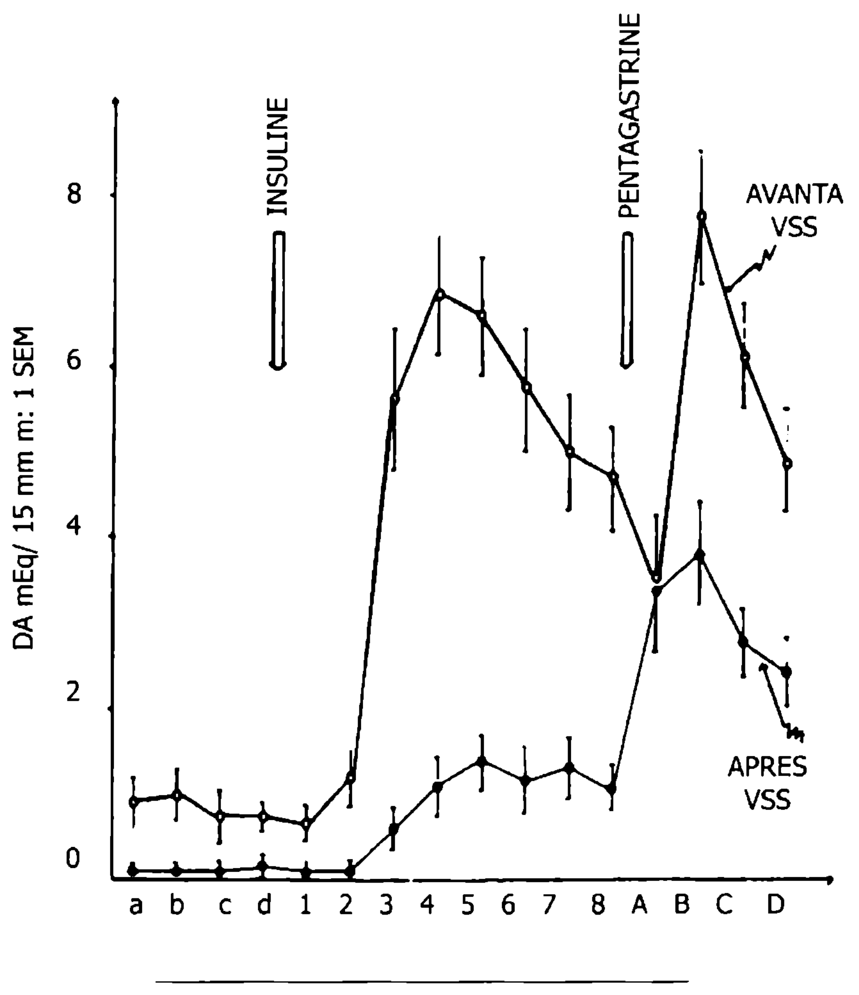


التحريض المبهمي

يمكن دراسة الاستجابة الإفرازية بعد التحريض بواسطة الإنسولين أو الوجبة الوهمية.

التحريض بواسطة الإنسولين

- يؤدي الحقن الوريدي لـ 0.2 UI/kg من الإنسولين العادي إلى انخفاض سكر الدم واستجابة إفرازية أعظمية بعد 45-90 دقيقة.
- توافق الاستجابة الطبيعية 75-80% من الاستجابة التي يتم الحصول عليها بعد التحريض الأعظمي بالبنتاغاسترين.
- بسبب الأخطار المرتبطة بنقص سكر الدم، فإن هذا الاختبار غير مستطب لدى المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 65 سنة أو في حالة القصور الوعائي.
- يمكن دمج التحريض بالإنسولين مع التحريض بواسطة البنتاغاسترين.



اختبار التحريض بالإنسولين- البنتاغاسترين

التحريض بواسطة الوجبة الوهمية

- يتم الحصول على التحريض المبهمي بواسطة الإشارة والنظر والرائحة ومضغ وجبة مؤلفة من اللحم 150 g + 10 g زبدة لمدة 15 دقيقة.
- يتم الحصول على الاستجابة الأعظمية بعد 15-30 دقيقة، وتوافق هذه الاستجابة لدى القرحيين العفجيين قيمة تتراوح بين 42-76% من الاستجابة الأعظمية البنتاغاسترينية.
- تعتمد الاستجابة على الكتلة الخلوية الجدارية وتكامل الألياف المبهمية لقاع المعدة.
- تسمح نسب الذروة الحمضية الساعية PAH التي يتم الحصول عليها بواسطة اختبار sham feeding على PAH الذي يتم الحصول عليه بعد التحريض بالبنتاغرسترين بتقدير الاستجابة المتعلقة بالكتلة الخلوية الجدارية.
- بسبب التأثير الضعيف لهذا التحريض على الاستجابة الغاسترينية، فإن الاستجابة الحمضية أو الهضمية تبدو معياراً مفيداً من أجل الحكم على الجانب المبهمي من الاستجابة الإفرازية.

التحريض بواسطة الوجبة البروتينية

- يتم قياس الاستجابة الإفرازية الحمضية لوجبة بروتينية بواسطة المعايرة داخل المعدية وفق طريقة Fordtran.
- تدخل الوجبة البروتينية السائلة (PH 4.5) داخل المعدة بواسطة مسبار، تؤدي الاستجابة الإفرازية الحامضية إلى انخفاض PH ويحافظ عليه صنعياً عند قيمة 4.5 بواسطة محلول بيكاربونات الصوديوم 0.4 N، توافق كمية شوارد HCO_3 المضافة كمية شوارد H^+ المفرزة.
- لا تسمح هذه التقنية بتقدير التراكيز الحامضية والببسينية المفرزة.
- يتعلق الأمر بتحريض معقد تتداخل فيه بشكل خاص الاستجابة الغاسترينية والقلونة القاعية للتحريض البروتيني والتوسع القاعي والكهفي (الغاري).
- تسمح هذه التقنية، بمساعدة مشعر ملون وطريقة التمديد المضاعف والقياس المتكرر للتركيز البروتيني داخل المعدة، بتقدير الحجم داخل المعدي وتفريغ الوجبات السائلة. وهي مفيدة بشكل خاص لأنها كمية وتتجاوز مشاكل الهروب البوابي ولكن مشكلتها هي الحفاظ غير الفيزيولوجي على PH قلوي، وهي لا تزال تعتبر كطريقة فارماكولوجية أكثر من كونها فيزيولوجية.

- كما يمكن إجراء دراسة الاستجابة الفيزيولوجية للوجبة بفضل تقنيات تمديد المشعرات، وبمساعدة معادلات معقدة قليلاً.
- تنتمي هذه الطريقة الأخيرة أكثر إلى مجال البحث، ولكنها تعطي نتائج ذات قيمة عالية من الناحية الفيزيولوجية المرضية لدى القرحيين العفجيين.

دراسة إفراز الغاسترين

- يمكن دراسة غاسترين الدم، خارج الحالة الأساسية، بعد التحريض بواسطة الوجبة البروتينية أو المفرزين.
- يجب تفسير قيمة غاسترين الدم الأساسي دائماً على أساس المعايير المخبرية.

الاستجابة الغاسترينية للوجبة

- تقاس دراسة الاستجابة الغاسترينية للوجبة بعد تجريع وجبة بروتينية معيّرة نمط **ALBURONE** لمدة **10** دقائق.
- تسحب العينات الدموية قبل وأثناء الوجبة بفواصل متغيرة، على سبيل المثال قبل **10** و**20** دقيقة وبعد **20** و**30** دقيقة من اختبار الوجبة.
- تتعلق الاستجابة الغاسترينية بكمية الخلايا **G** الغارية وحساسيتها للتحريض. نذكر هنا بأن الاستجابة الغاسترينية المشاهدة بعد أخذ وجبة بروتينية وعند المعايرة بطريقة **Fordtran** ليست ناتجة عن الوجبة لأنه يتم الحفاظ على **PH** الغاري أثناء الاختبار صنعياً بحدود **4.5**.

اختبار كبح الإفرازات الحامضية والغاسترينية

اختبار المفرزين

- يؤدي المفرزين الذي يحقن وريدياً بشكل دفعات **2 UI/kg** أو بالتسريب **3 UI/kg/h.** بشكل مفرزين عادي أو صنعي (**Sekretolin®**)، لدى الشخص الطبيعي أو المصاب بالقرحة العفجية، إلى تثبيط الإفراز المعدي الحامضي وانخفاض التراكيز البلازمية للغاسترين بعد صعود مختصر جداً وضعيف جداً لغاسترين الدم، دون وجود إشارة سريرية.
- يتناقض هذا التأثير مع ما تم الحصول عليه في **SZE**.

الاستقصاءات الهضمية – استخدام الببتيدات		
الاستخدام– الجرعة	الاسم التجاري	الببتيد
• يحرض البنتاغاسترين الخلايا الجدارية المعدية مباشرة: تتناسب الاستجابة الحمضية التي يتم الحصول عليها بعد التحريض الأعظمي مع الكتلة الجدارية الوظيفية الخلوية. • يحرض البنتاغاسترسين ظهور احمرار الجلد في الكارسينوئيد وتحرر TCT لدى المرضى الذين يبدون سرطان لب الدرق.	Peptavlon ICI Pharma أمبول 2 ml 500 Mg	البنتاغاسترين
• لا يغير المفرزين أو يحرض تحرر الغاسترين في ورم المعدة (انظر اختبار المفرزين) • يحرض المفرزين الإفراز البنكرياسي خارج الغدي. يستعمل هذا الاختبار من أجل تقدير الفعالية الإفرازية خارج الغدة البنكرياسية.	Sékrétoline Hoechst أمبول 10 mm 100 UI (29 Mg)	المفرزين
• يستخدم تأثيره على الحويصل الصفراوي في علم الأشعة أو الإيكوغرافي. • يمكن أن يشكل هذا التأثير اختبار تشخيصياً من أجل تأكيد الأصل الصفراوي للألم.	Cécékine	CCK-PZ
• بالنسبة لخواصه الممددة للعضلات الملساء، يمكن استخدامه من أجل تسهيل بعض الاستقصاءات الهضمية (أمبولة داخل وريدية) (علم الأشعة، التنظير، DCWR)	Glucagon Novo	الغلوكاغون
• ما زال استعماله تجريبياً، يطلق البومبيسين الغاسترين من الخلايا الغارية. وتكمن أهميته في تشخيص الغار المستبعد (انظر عود القرحة). • مع ذلك يمكن أن يزيد تحرر الغاسترين ورم خلايا G (ورم الغاسترين).		البومبيسين

الهرمونات الببتيدية الهضمية
الاستعمالات العلاجية في الجهاز الهضمي والتوقعات

السوماتوستاتين

- تم اصطناع السوماتوستاتين الطبيعي للمرة الأولى في عام **1973**، وبسبب خواصه الدوائية المتعددة، كان له العديد من التطبيقات العلاجية في علم الجهاز الهضمي.
- مع ذلك فإن العمر القصير جداً لهذا الببتيد (حوالي **2** دقيقة) تلزم إعطاءه داخل الوريد بشكل مستمر.
- في عام **1982**، اصطنع مماثل صنعي، ببتيد ثماني وهو **SMS 201-995**، نصف عمره أطول عندما يحقن جلدياً (حوالي **1-2** ساعة)، وسمح بتطور العلاج الجديد.

أهمية معالجة الأورام الغدية الصماوية للجهاز الهضمي أو البنكرياس

- يسمح السوماتوستاتين (بفضل إنقاص تحرر الهرمونات التي يصطنعها الورم) بالتحكم الجزئي أو الكلي بتناذر فرط الوظيفة الغدية الصماوية، وبسبب تأثيره المضاد للاغتذاء نستطيع أن نتأمل حدوث تباطؤ في تطور النمو الورمي.
- لقد تم التوسع في النماذج العملية للإعطاء والنتائج التي تم الحصول عليها مع **octréotide** **(Sandostatine®)** في الفصول الموافقة لكل ورم.
- يستطب **octréotide** في المعالجة المطولة من أجل السيطرة على تناذر التحرر الكبير للهرمونات عند سد الشريان الكبدي أو المعالجة الكيميائية.
- تتغير الاستجابة للعلاج من مريض إلى آخر، ربما تبعاً لكثافة مستقبلات السوماتوستاتين المحتواة في الورم.
- يعرض الاستعمال العلاجي إلى خطرين:

الأول : النكس الإفرازي بعد توقف المعالجة، وتلاحظ هذه الظاهرة بعد المعالجة بالسوماتوستاتين الطبيعي المعطى بالطريق داخل الوريدي. ولكنه لم يحدث مع استعمال الأوكتريوتيد بالحقن تحت الجلد.

الثاني : الهروب العلاجي الذي يمكن أن يكون مرتبطاً بنمو الورم أو مشكلات التنظيم **(Dow Regulation)** في المستقبلات.

- تحمل الخلايا الورمية لبعض الأورام، في مستوى غشائها الخلوي، مستقبلات السوماتوستاتين. يمكن أن يكون لتثبيت السوماتوستاتين على هذه المستقبلات، في بعض الحالات، تأثير مضادٌّ اغتذائيٌّ وبالتالي يؤدي إلى إبطاء النمو الورمي.
- كما يعمل السوماتوستاتين أيضاً كموجه نقل لاصطحاب جزيئات المعالجة الكيميائية إلى مستوى الخلايا الورمية.

السوماتوستاتين ومعالجة النزوف الهضمية بسبب تمزق الدوالي

- ما زال الجدل يدور حول التأثير الدموي الديناميكي للسوماتوستاتين لدى المرضى المصابين بتشمع الكبد.
- يتغير الضغط الوريدي الكبدي المثبط والضغط داخل الوريدي بشكل ضعيف بواسطة السوماتوستاتين، بالمقابل وجد أن الجريان الدموي الكبدي المفرد ينخفض بواسطة السوماتوستاتين.
- لكن الدراسات الحديثة بنيت أن الاستجابة الدموية الديناميكية لمرضى تشمع الكبد تتغير من مريض إلى آخر.
- قدرت بعض الدراسات فعالية السوماتوستاتين والأوكتريوتيد على النزوف بتمزق الدوالي، حيث كانت النتائج متناقضة.
- يمكن أن يرتبط هذا التناقض بتأثير دموي-ديناميكي متغير. ومع ذلك فإن مراجعة فعالية السوماتوستاتين أو الأوكتريوتيد مقارنة بالبلاسيبو أو أدوية أخرى مؤثرة وعائياً أو المعالجة بواسطة السد أو معالجة العصيدة على الركود الدموي للنزوف الهضمية لدى مرضى تشمع الكبد تقترح أن السوماتوستاتين فعال أيضاً كالفازوبرسين مع بعض التأثيرات الجانبية. وهو ذو فعالية تقارن مع المعالجة العصيدية أو السد.

السوماتوستاتين والنزف الهضمي التقرحي

- ينقص السوماتوستاتين الإفراز المعدي الحمضي الأساسي المحرض وإطلاق الغاسترين والجريان الدموي الحشوي، كما يزيد إنتاج المخاط المعدي، وبالتالي قد يكون له تأثير واقٍ للخلايا.
- تشكل جميع هذه العناصر الأساس النظري لاستخدام السوماتوستاتين أو الأوكتريوتيد في معالجة النزوف الهضمية القرحية. ومع ذلك، لا توجد حتى هذه اللحظة أي تجربة علاجية تؤكد الفائدة العلاجية الهامة والكبيرة للسوماتوستاتين في هذه الحالة السريرية.

معالجة النواسير الهضمية

- يقترح السوماتوستاتين في معالجة النواسير الهضمية. وتبين بعض الدراسات أن السوماتوستاتين ينقص صبيب الناسور، ويسرع إغلاقه.
- تم الحصول على نتائج قابلة للمقارنة في علاج النواسير الجلدية المعوية.

معالجات الإسهالات الإفرازية

- يسمح الأوكتريوتيد بالحصول على انخفاض الصبيب البرازي للإسهالات المشاهدة بعد قطع اللفانفي أو الاستئصال الواسع للمعي الدقيق.

معالجة تناذر Dumbing

- ينتج الأوكتريوتيد المعطى تحت الجلد قبل ساعة من الوجبة تحسناً، لا يمكن التثبت منه، في أعراض وعلامات تناذر Dumbing.
- مع ذلك قد تحدث تأثيرات غير مرغوبة لا يمكن إهمالها عند المعالجة بواسطة الأوكتريوتيد كالإسهال ونقص السكر المناقض.

الاستخدام في التهاب البنكرياس

- بسبب تأثيراته المضادة للإفراز خاصةً الإفرازات البنكرياسية خارج الغدية.
- اقترح السوماتوستاتين في معالجة التهاب البنكرياس الحاد والتهاب البنكرياس بعد القثطرة.
- لم يثبت السوماتوستاتين فعاليته على الاعتلال والوفاة في التهاب البنكرياس الحاد.
- في التهاب البنكرياس المزمن، اقترح السوماتوستاتين في معالجة الحبن البنكرياسي.

اختلاطات استخدام الأوكتريوتيد على المدى الطويل

- إن الألم في مواضع الحقن تحت الجلدي شائعة، ولكنها نادراً ما تكون غير محتملة، كما بلغ أيضاً عن حدوث تخرشات جلدية عابرة وغثيانات.
- أما الاختلاطات الأكثر شيوعاً فهي الإسهال الدهني والإسهال لدى مرضى تناذر Dumbing.
- كما نلاحظ ظهور حالات ما قبل سكرية وتشكل الحصى المرارية.

- في الحقيقة، يخفض السوماتوستاتين الجريان الصفراوي وإفراز الحموض الصفراوية مع زيادة إشباع الصفراء بالكولسترول وتأخير تفريغ الحصى الصفراوية.
- كما بلغ عن حالات التهاب المرارة.
- لقد قل الاستعمال العلاجي للسوماتوستاتين حالياً بسبب تكلفته المرتفعة جداً.

ضادات الغاسترين

- يتم حالياً دراسة عدة ضادات للغاسترين. يمكن اقتراح هذه الجزيئات في معالجة فرط الإفرازات الحامضية المرتبطة بفرط غاسترين الدم.
- كما تستطيع أن تعاكس التأثير المحرض للغاسترين على بعض العضلات الملساء.
- كما تثبط التأثير الاغتذائي للغاسترين، وبالتالي اقترحت كمثبط لنمو الخلايا الورمية المحدث بالغاسترين في الأورام المعتمدة على الغاسترين.

ضادات antagonistes-CCK

- تتم حالياً دراسة عدة ضادات لـــ CCK ويمكن تصور تطبيقاها العلاجية في العديد من المجالات.
- بسبب خواص CCK على الحركية الصفراوية، أمكن استخدامه في معالجة القولنجات الكبدية وخلل الحركة الصفراوية أو فرط توتر مصرة oddi.
- يمكن استخدام ضادات CCK، في الإصابات البنكرياسية، كالتهاب البنكرياس الحاد والمزمن المترافق بألم.
- بسبب الدور الاغتذائي في النمو الورمي لبعض الأورام، اقترح استخدام الضادات كعوامل ضد ورمية.
- يمكن أن تكون بعض الاضطرابات الوظيفية المعوية والاضطرابات بسوء الهضم المرتبطة ببطء التفريغ المعدي ناتجة عن ضاد للألياف العصبية الببتيدرجية يستخدم CCK كوسيط. وفي هذه الحالات، تسمح ضادات CCK بالحصول على هدئة للأعراض.
- أخيراً، من المعروف بأن CCK لدى الحيوان يتدخل في آلية تنظيم الشبع حيث يمكن اقتراح مضادات CCK في معالجة بعض حالات القهم.
- لا تزال هذه الجزيئات تحت الدراسة حالياً، وإن إحدى المشكلات الرئيسية هي تأثيراها الجانبية بالجرعات الفعالة علاجيا.

الباب

11

الجهاز الغدي العصبي للأنبوب الهضمي والبنكرياس

عموميات

- يجب أن يتم التحكم بمجموع الوظائف الهضمية (هضم وامتصاص الأطعمة، التبادلات المائية الشاردية، الإفراز خارج الغدي والغدي الصماوي، حركية ونمو وتمايز الخلايا المرتبطة بالوظائف التغذوية) تبعاً للوارد الغذائي. ويتم هذا التحكم بواسطة جهاز تنظيم عصبي غدي.
- إن الأجهزة العصبية الهرمونية متداخلة بشكل وثيق، حيث تنظم الإفرازات العصبية أو تعدل استجابة الجهاز الغدي الصماوي.

يتألف الجهاز العصبي الغدي الصماوي من:

1- خلايا غدية صماوية موزعة بشكل منتشر

- (جهاز غدي صماوي منتشر) على طول الأنبوب الهضمي والبنكرياس مع توضعات مفضلة تعتمد على نمطها ووظيفتها.

2- شبكة ألياف عصبية

تنظيم الجهاز الغدي الصماوي-العصبي

أ- إن الخلايا الغدية الصماوية للأنبوب الهضمي ليست مجمعة في عضو واحد

- لكنها موزعة بشكل منتشر على طول الأنبوب الهضمي مع توضعات مفضلة على مستوى البنكرياس، حيث تتوضع الخلايا بشكل جزر (جزر لانغرهانس).

ب- ترسل الخلايا الغدية الصماوية معلوماتها

- بفضل تحرر المواد الرسولة التي تصل إلى هدفها النوعي (مستقبل) سواء بالطريق الدموي (غدي صماوي) أو الوسط الخلالي (نظير غدي) أو ربما بالطريق خارج الغدي.

ج- تشارك الخلايا العصبية في هذا التنظيم

- سواء بالتأثير مباشرة على الخلايا الهدف أو بشكل غير مباشر بتعديل الاستجابة الغدية الصماوية أو العصبية.

د- إن المواد الرسولة غير نوعية

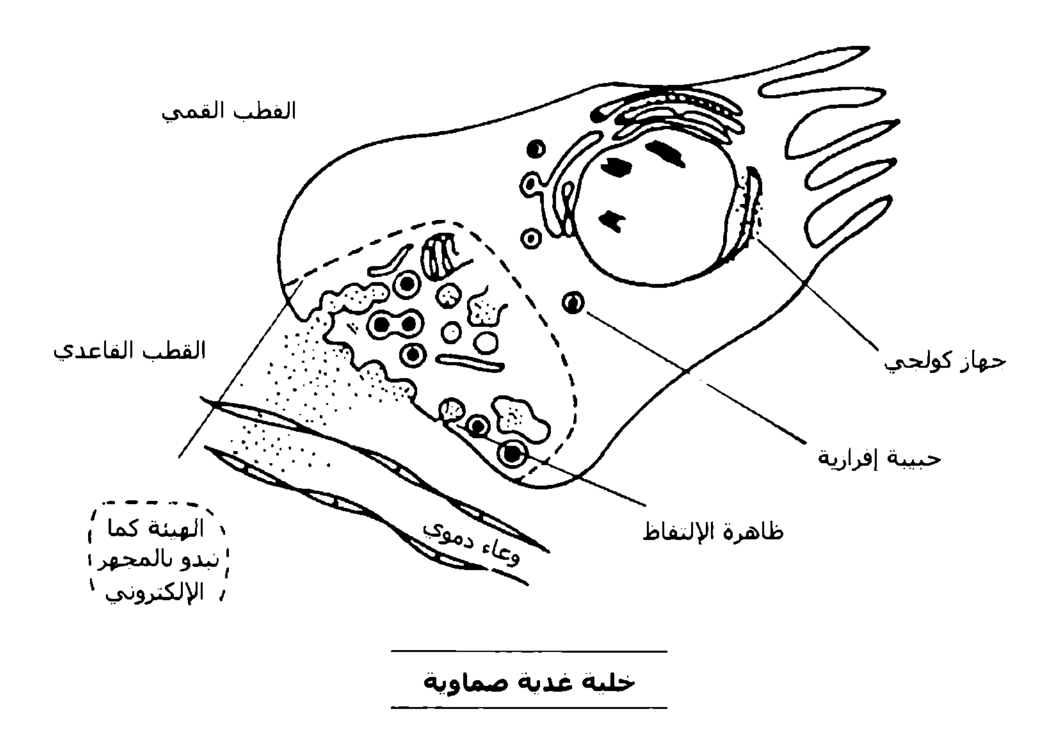
- فقد تكون أمينات حيوية (سيروتونين) أو ببتيدات (سوماتوستاتين، CCK)، تتحرر بعض الببتيدات بواسطة الخلايا الغدية الصماوية أو الألياف العصبية، حيث تتدخل سواء كهرمونات أو ببتيدات عصبية.

الخلايا الغدية الصماوية للأنبوب الهضمي والبنكرياس

- تتوزع الخلايا الغدية الصماوية للأنبوب الهضمي والبنكرياس في مخاطية الأنبوب الهضمي والبنكرياس. وهي تشكل، مع العصب الببتيدرجي **Peptidergique** للأنبوب الهضمي، نظاماً عصبياً-غدياً صماوياً يتصل مع الجهاز العصبي المركزي.
- تتكامل الخلايا الغدية الصماوية للأنبوب الهضمي والبنكرياس، كالأعصاب الببتيدرجية، في جهاز **APUD** أي أنها تمتلك خاصية دمج سلائف الأمين وتحويلها.
- تصطنع الخلايا الغدية الأمينات والببتيدات معاً. وإن منتجات إفراز بعض الخلايا ليست معروفة بعد، حيث تنتج بعض الخلايا ببتيدات عديدة مختلفة.

المميزات المورفولوجية للخلايا الغدية الصماوية

- تكشف دراسة الخلايا الغدية بالمجهر الإلكتروني عن وجود حبيبات إفرازية تتركز في القطب القاعدي تحت النواة في السيتوبلاسما المتوضعة قرب الصفيحة، بينما يتوضع جهاز غولجي فوق النواة.
- يعتمد مظهر هذه الحبيبات، جزئياً، على طبيعة الببتيد المحتوى فيها.
- تتصل بعض خلايا الأنبوب الهضمي (التي تسمى ذات القطب المفتوح) مع اللمعة الهضمية بواسطة سطح صغير يتألف من زغابات ميكروية، وهي قد تؤثر كمنطقة مستقبلة للمعلومات اللمعية.
- يتعلق هذا بأغلب خلايا المخاطية الغارية والمعدية والمعوية.
- الخلايا الغدية الصماوية التي لا تتصل مع اللمعة، كالخلايا الغدية في قاع المعدة، تسمى ذات القطب المغلق.
- تنتظم الخلايا (**A**، **B**، **D** و**PP**) في مستوى البنكرياس في جزر غدية. يختلف تنظيمها وتركيبها بحسب توضعها في الرأس أو عنق البنكرياس.



خلية غدية صماوية

المميزات النسيجية الكيميائية والمناعية النسيجية للخلايا الغدية الصماوية

- تسمح تقنيات مختلفة في علم الأنسجة بإثبات الطبيعة الغدية للخلايا والتعرف على إفرازها.

التلوين بالفضة

- التلوين الأليف للفضة أو الأليف لأملاح الفضة **(Servier-Munger, Bodian, Grimélius)**. ليست نوعية، ولا تسمح بإثبات النوع الخلوي الغدي.
- تثبت الخلايا (الأليفة لأملاح الفضة) أملاح الفضة، ولكن يتطلب ذلك انضمام مادة مرجعة من أجل ترسيبها.
- إن الأغلبية الكبيرة للأنواع الخلوية الغدية للأنبوب الهضمي والبنكرياس هي أليفة لأملاح الفضة.
- مع ذلك يوجد بعض الاختلاف بحسب التقنية المستخدمة. إن تفاعل **Hellman-Hellerstrom** نوعي لخلايا السوماتوستاتين لكن هذه الخلايا سلبية لتفاعل **Grimélius**.
- التلوين الأليف للفضة **(Masson-Fontana)**: يدل على الخلايا المعوية الأليفة للصباغ **EC** والخلايا المشابهة للخلايا المعوية الأليفة للصباغ **ECL**. كما هو الحال بالنسبة للخلايا الأليفة لأملاح الفضة، فإن الخلايا الأليفة للفضة تثبت أملاح الفضة. ومع ذلك فإنها ترجعه عفوياً. وذلك بسبب التأثير المرجع لـ **5HT 5** (السيروتونين).

التأثيرات المناعية- النسيجية الكيميائية

- تسمح الكيمياء المناعية النسيجية باكتشاف الخلايا الغدية بمساعدة أضداد موجهة إلى البروتينات أو الببتيدات أو الأمينات التي تحتويها.
- يتم إثبات حدوث الارتباط النوعي بين الضد والببتيد (أو الأمين) سواء بمساعدة معقد البيروكسيداز، و مضاد بيروكسيداز أو بواسطة الفلورة المناعية.
- يمكن تطبيق هذه التقنيات الكيماوية المناعية–النسيجية بالمجهر الضوئي والإلكتروني. وفي هذا الأخير يمكن اكتشاف معقد الضد–مستضد بواسطة الذهب الغرواني. وهذا يسمح بإيجاد جميع الكميات الصغيرة من ببتيد ما داخل الخلية. كما نستطيع، باستخدام جزيئات الذهب بأحجام مختلفة أن نجد العديد من الببتيدات في نفس الخلية، وحتى في نفس الحبيبة.

- يوجد Enolase العصبون النوعي (NSE)، وهو البروتين الذي يوجد في العصارة الخلوية للخلايا العصبية والخلايا الغدية وفي جميع أنواع الخلايا الغدية تقريباً. وبالتالي فإنه واسم جيد للخلايا الغدية.
- كما أن الكروموأرجنين A، الذي يوجد في جميع الحبيبات الإفرازية، واسم ممتاز للخلايا الغدية.
- أما البروتينات الأخرى فهي أقل استخداماً: Sécrétoarginine I-II, Synaptophysine.

الاصطناع الخلوي للرسل الببتيدية

في الطور الأولي

- تجري عمليات اصطناع الببتيدات في الشبكة البطانية البلازمية الحبيبية للخلايا وابتداءً منها يتم تحويل البروتينات في جهاز غولجي.

في الطور الثاني

- تحولها وتخزينها داخل الحبيبات السيتوبلازمية التي يأتي غشاؤها من جهاز غولجي.

في الطور الثالث

- التحرر الخلوي للببتيدات بواسطة النبذ للخارج في القطب القاعدي للخلية.
- تحرر المواد المصطنعة في الفضاء داخل الخلوي (طريق نظير غدي Paracrine) لتنضم إلى أهدافها (المستقبلات النوعية) مباشرة، أو بعد المرور في الجريان الدموي (طريق غدي صماوي Endocrine).
- كما يستطيع جزء من هذه الببتيدات المفرزة في الفراغ داخل الخلوي أن يذهب للمعة الهضمية (طريق خارج غدي Exocrine).

تصنيف الخلايا الغدية الصماوية للأنبوب الهضمي والبنكرياس

- صنفت بحسب مظهر حبيباتها الإفرازية بالمجهر الإلكتروني (الشكل، الكثافة، الحجم، الهالة، الغشاء) أو إنتاجها الإفرازي الذي حدد بالتقنيات الكيميائية المناعية–النسيجية.
- يعد التصنيف الأخير لدى الإنسان 7 أنماط خلوية غدية صماوية.

الخلايا الغدية الصماوية للأنبوب الهضمي والبنكرياس عند الإنسان والهرمونات المفرزة الرئيسية وتوضعها.

الخلايا	الهرمونات الرئيسية المفرزة	البنكرياس	المعدة		الأمعاء		الكولون
			القاع	الغار	العفج الصائم	الدقاق	
B	Insulin	++					
A	Glucagon	++					
G GI	Gastrine			++	+ +		
D	Somatostatine	++	+	++	++	r	r
P/D1	Inconnu	r	+	+	+	r	r
EC EC 1	5 HT, SP, Leu - Enk	r	+	+	+	+	+
ECL	Histamine(?)		++				
L	GLI, PYY				+	++	+
N	Neurotensine				r	++	r
M	Motiline				+	r	
S	Secretine				++	r	
K (GIP)	GIP				+	r	
PP (F/D1)	PP	++					
CCK	CCK				+	r	
X/A-like	Inconnu		+				
TG	Tetragastrine				+	r	

نادر = r.

الخلايا الغدية الصماوية للمعدة

- لا تمثل كمية الخلايا الغدية الصماوية للمعدة، لدى الإنسان، إلا نسبة ضعيفة جداً من الكمية الخلوية الظهارية المعدية.

في مستوى قاع المعدة

- إن 35-40% من الخلايا الغدية من نمط ECL.
- 20-30% من نمط D.
- 10-20% من نمط EC.
- 15-25% نمط P، DI، X (شبيه A).

في مستوى الغار المعدي

- 40-60% من الخلايا من نمط G.
- 20-40% من نمط EC.
- 10-30% من نمط D، ويمثل الباقي أقل من 10% من تعداد الخلايا الغدية.

نسبة وجود (%) الخلايا الغدية الصماوية في المعدة عند الإنسان		
النمط الخلوي	قاع المعدة	غار المعدة
ECL	45-35	-
EC	20-10	40-20
G	-	60-40
D	30-20	30-10
أخرى	25-10	< %10

الأجهزة العصبية الببتيدرجية Peptidergiques للأنبوب الهضمي والبنكرياس

- يمارس التحكم العصبي بوظائف الأنبوب الهضمي والبنكرياس بواسطة الجهاز العصبي الخارجي SNE والداخلي SNI، لعصبونات الجهاز الخارجي جسم خلوي يتوضع خارج الأمعاء والبنكرياس، بينما يتوضع الجسم الخلوي للعصبونات الداخلية في التشكلات العقدية داخل الجدار المعوي أو البنكرياس، (ضفيرة مساريقية أو تحت مخاطية).
- تنقسم الألياف الصادرة للجهاز العصبي الذاتي إلى ألياف عصبية أدرينرجية وكولينرجية. من المعروف جيداً الآن أن الألياف العصبية للجهاز العصبي الذاتي، ولاسيما ألياف SNT، تستطيع أن تطلق وسائط عصبية ببتيدية: وهي العصبونات الببتيدرجية.
- يمكن أن يحتوي نفس الليف العصبي أنماطاً عديدة من الببتيدات العصبية يستطيع اطلاقها.
- تتحرر أغلب هذه الببتيدات من خلايا غدية للأنبوب الهضمي.
- إن المعلومات المتعلقة بالدور الفيزيولوجي للألياف العصبية الببتيدرجية لا تزال محدودة.
- تسمح دراسة توزع هذه العصبونات بالتعرف على مواقع التأثير الفيزيولوجي. ومع ذلك مازالت الطريقة التي تنظم بها الشبكة العصبية نفسها في الجدار المعوي والبنكرياسي مجهولة بشكل كبير.
- تلعب الألياف العصبية المتصلة بالعضلات الملساء والضفائر العضلية المعوية دوراً في تنظيم التقلص العضلي الأملس.

الببتيدات العصبية المكتشفة في الألياف العصبية في الأنبوب الهضمي
- Substance P,
- Enkephaline (Leu Enk et Met Enk),
- VIP,
- Somatostatine (SS),
- Neuropeptide Y (NPY),
- Galanine,
- GRP,
- Peptide HI (PHI ou PHM),
- Substance K (neurokinine A),
- Calcitonine Gene Related Peptide (CGRP),
- Dynaphine (DYN)

يحدث التأثير

1- مباشرة على العضلة الملساء (VIP، المادة P): إن للمادة P تأثيراً مقلصاً، بينما للمادة VIP تأثيراً مرخياً.

2- أو بشكل غير مباشر بتعديل فعالية العصبونات (enképhalines, SS).

3- أو بأن تلعب دور عصبون حساس.

4- الألياف العصبية المتصلة بالمخاطية تتدخل في الوظائف الظهارية أو الغدية الصماوية.

5- الألياف العصبية المتصلة بالأوعية الدموية تلعب دوراً في ظاهرة التوسع الوعائي والتقلص الوعائي.

طرق نقل المعلومات في الجهاز العصبي- الغدي الصماوي للأنبوب الهضمي والبنكرياس

استقبال المعلومات

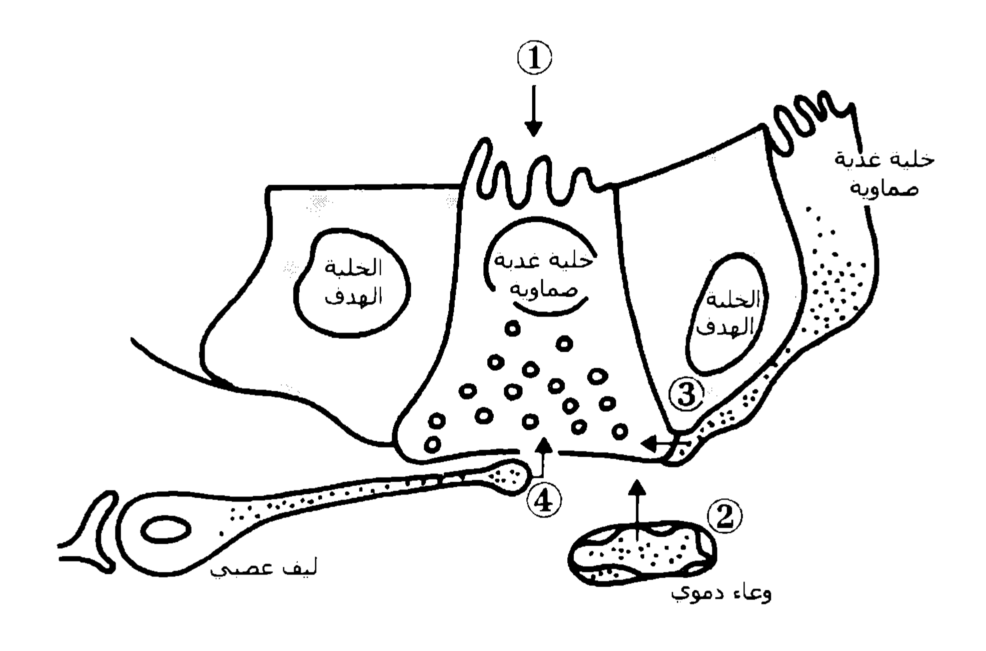
تتلقى الخلايا الغدية الصماوية معلومات من:

1- الوسط داخل اللمعة: بالطريق المباشر، وذلك عندما تكون الخلايا ذات قطب مفتوح.

2- الخلايا الغدية البعيدة بالطريق الدوراني الغدي (طريق غدي صماوي).

3- الخلايا الغدية الصماوية المجاورة بالطريق الخلالي (طريق نظير غدي).

4- الألياف العصبية المتصلة معها (طريق عصبي غدي أو نظير غدي عصبي).



صورة توضح مختلف الطرق لاستقبال المعلومات بواسطة الخلايا الغدية الصماوية

ارسال المعلومات

ترسل الخلايا الغدية معلوماتها

1- إلى البعيد

- بواسطة الطريق الغدي الصماوي.

2- موضعياً إلى الخلايا المجاورة بالطريق نظير الغدي:

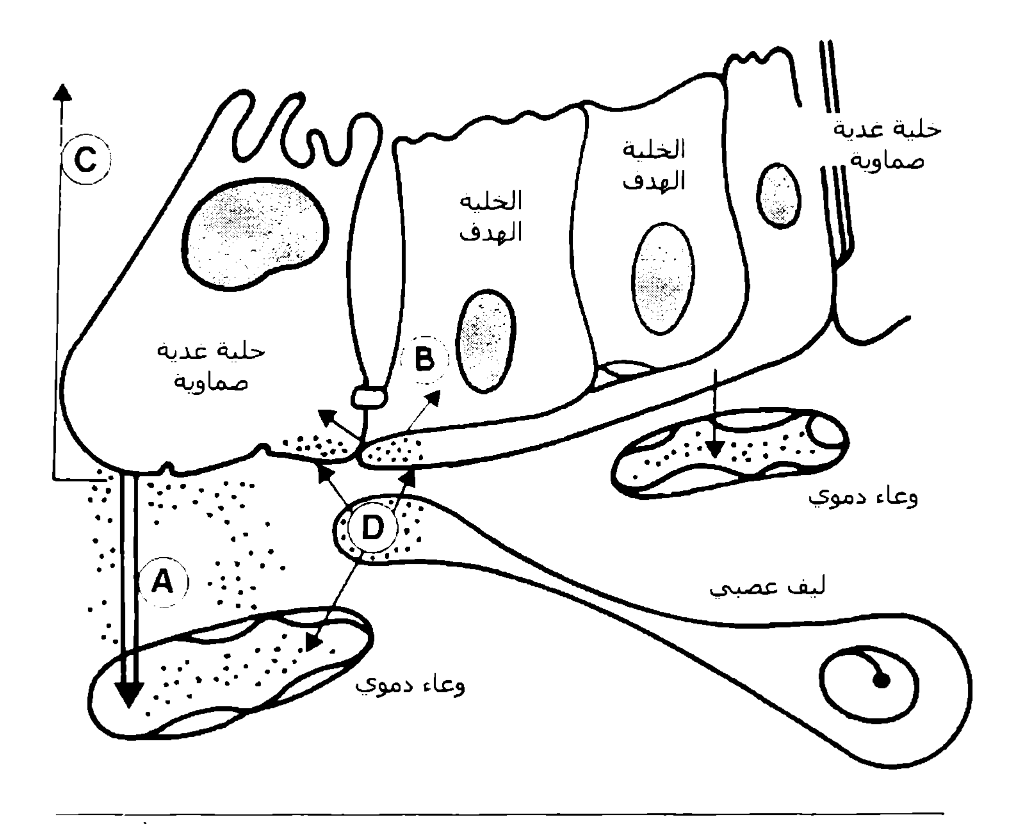
- يُحدث هذا الفعل في الأماكن التي ينتشر فيها الببتيد.

3- في اللمعة الهضمية:

- بطرح جزء من إفرازها بواسطة الطريق خارج الغدي. وإن الدلالة الفيزيولوجية لهذا الإفراز ليست واضحة بشكل كامل.
- لا نعرف إذا كان الإفراز يتم مباشرة في اللمعة الهضمية أو تحرر الببتيدات في الوسط الخلالي في القطب القاعدي من الخلية. وبالتالي فإن كمية الببتيدات المطروحة تتناسب مع الفعالية الإفرازية للخلايا.
- تشكل معايرة الببتيدات داخل اللمعية وسيلة غير مباشرة للفعالية الإفرازية للخلية الغدية الصماوية.

4- الخلايا العصبية:

- تستطيع أن تحرر وسيطها العصبي بالاتصال مع الخلايا الهدف.
- يمكن أن يصل جزء من الإفراز إلى الأوعية الدموية، ويمر بذلك عبر الدوران العام.
- كما تستطيع بعض الخلايا الغدية الصماوية أن ترسل رسلاً إلى مستقبلها الخاص (طريق غدي ذاتي).



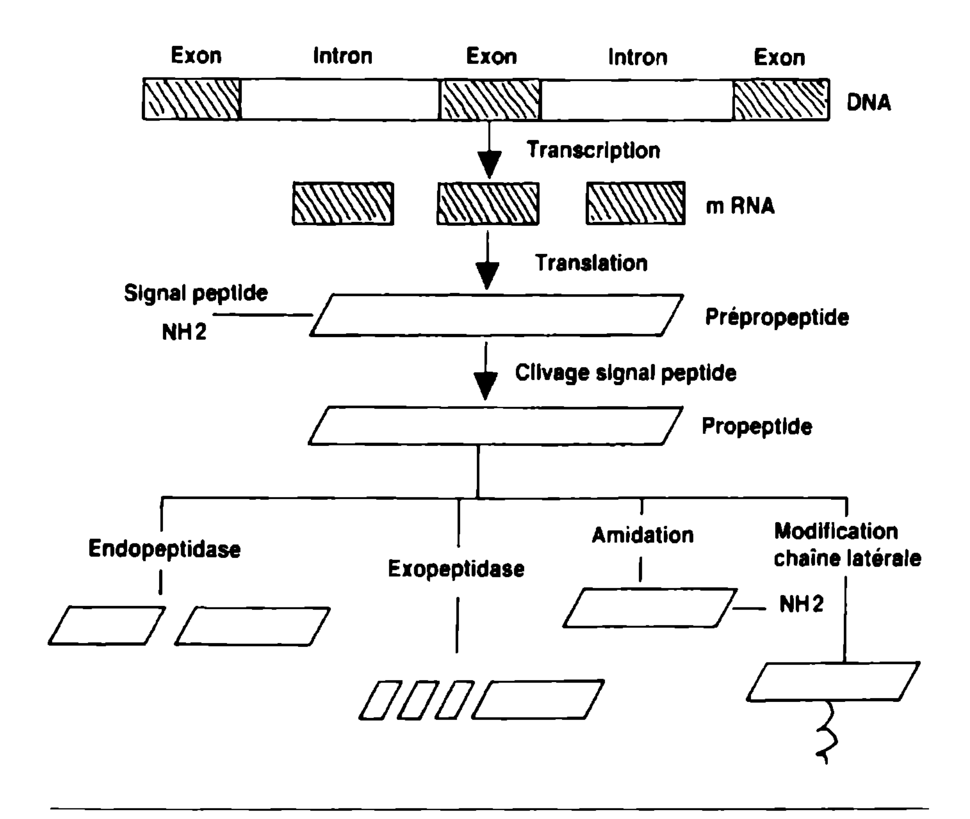
صورة توضح مختلف طرق نقل المعلومات إنطلاقاً من الخلايا العصبية الغدية الصماوية للأنبوب الهضمي

الببتديات المنظمة للجهاز العصبي- الغدي الصماوي للأنبوب الهضمي والبنكرياس

- إن رسل الجهاز العصبي الغدي للأنبوب الهضمي هي إما أمينات حيوية (هيستامين- سيروتونين..) أو ببتيدات أو بروستاغلاندينات.

اصطناع الببتيبدات

- تصطنع الببتيدات بشكل سلائف أو قبل-ببتيدات في الشبكة البطانية البلازمية بواسطة ترجمة سلسلة الحمض الريبي النووي RNA.
- إن كمية mRNA الناتجة عن نسخ سلسلة DNA النووي هي عامل ضروري منظم لكمية الببتيدات المنتجة. ويتأخر هذا التأثير بحسب كمية الببتيدات المتحررة حتى عدة ساعات.
- تخضع البريببتيدات Prepeptide المخزنة في الحبيبات الإفرازية إلى تحولات عديدة.
- بعد فصل التاليSéquence "الإشارة" في الطرف NH2، يتم الحصول على البروببتيد. تكتسب الببتيدات بنيتها النهائية بعد الشطر الحال للبروتينات أو التحول الكيميائي (الأميدة-الأسيلة) يصل الشطر البروتيني (بواسطة أنزيمات حالة للبروتينات ببتيداز داخلي أو خارجي) إلى تشكيل ببتيدات تتألف من سلاسل حموض أمينية ذات طبيعة أو طول مختلف. وهذا يشكل الاختلاف الهائل بين الببتيدات.
- اعتباراً من ببتيدات ذات نفس التركيب من الحموض الأمينية، تعطي التحولات الكيميائية (الأميدة، تعديل السلسلة الجانبية) ببتيدات ذات فعالية حيوية مختلفة.
- تتألف الهرمونات الببتيدية والببتيدات العصبية للأنبوب الهضمي والبنكرياسي، باستثناء الأنسولين، من سلسلة حموض أمينية واحدة.



مراحل اصطناع الببتيدات حتى الوصول للشكل الفعال (بحسب D.Walsh)

الببتيدات الرئيسية وعائلتها

- تم التعرف حتى الآن على حوالي 40 ببتيد، حيث تقدم بعض تتاليات الحموض الأمينية المشكلة للببتيدات تماثلات مرتبطة جزئياً بالقرابة البنيوية. وهذا يقودنا إلى تصنيف الببتيدات المنظمة بحسب القرابات البنيوية المشاهدة.

الأصل الخلوي للببتيدات

- تصطنع المواد الببتيدية في الخلايا الغدية والعصبية على السواء.

الأصل الخلوي للببتيدات		
الببتيدات	ORIGINE CELLULAIRE	
	خلايا غدية صماوية	الألياف العصبية
GASTRINE CCK	G I	(r) +
SECRETINE VIP GIP GLUCAGON pancréatique ENTERGLUCAGONE	S (r) K A L	- +++ (r) - -
NEUROTENSINE	NT	++
BOMBESINE, GRP	-	++
PP PYY NPY	PP L -	- - +++
INSULINE, (IGF I, II)	B	-
SOMATOSTATINE	D	+
MOTILINE	M(C)	-
SUBSTANCE P	(EC)	+++
ENKEPHALINE	(EC) (G)	+++

*(r): نادر

الفعاليات الحيوية والفيزيولوجية (مفاهيم عامة)

- تعتمد الفعالية الحيوية للببتيدات على بنيتها. ويقتصر الجزء الفعال من الببتيد على تتالٍ لبعض الحموض الأمينية.
- يمكن أن يكون للببتيدات ذات القرابة البنيوية بهذا الفعل فعاليات حيوية مشتركة ومواقع ضد مورثية مشتركة.
- مع ذلك، فإن الموقع (أو المواقع) الضد مورثي لا يتراكب دائماً مع موقع الفعالية الحيوية.
- إذا كانت الفعالية الحيوية للببتيد يمكن تحديدها بواسطة نماذج تجريبية مختلفة، فإن الدور الدقيق للببتيد في ظواهر تنظيم الوظائف الهضمية في الشروط الفيزيولوجية غير مؤكد.

من أجل الحصول على تأثير فيزيولوجي، يجب على الببتيد أن

- يصل إلى مستقبله النوعي على الخلية الهدف.

1- بالطريق نظيرة الغدية:

- لا يستطيع الببتيد أن يصل إلى المستقبل إلا عندما يحرر في مكان قريب مباشرة من خليته الهدف.

2- بالطريق الغدي:

- تعتمد كمية الببتيدات التي تصل إلى المستقبل على وضع العضو نسبة للدوران.
- يقوم الكبد بتدريك جميع سلاسل الببتيدات، حيث إن التراكيز الدموية في الجهاز البوابي أعلى من الجهاز المحيطي. كما أن الببتيدات التي لا تستطيع عبور الحاجز الدماغي- الوعائي لا تستطيع الوصول إلى المستقبلات النوعية الدماغية إلا في حالات محدودة جداً.
- لا تعكس التراكيز الوريدية البلازمية المحيطية لببتيد ما التراكيز في مستوى جميع أجزاء الدوران، وبالأخص التراكيز في المستوى النسيجي ومستوى المستقبلات.

3- الطريق العصبي:

- لا يصل الوسيط العصبي إلا إلى المستقبلات المتوضعة على اتصال مباشر مع نهايات الألياف العصبية.

4- الارتباط مع المستقبل

يعتمد الارتباط مع المستقبل على:

1- وجود شاد تنافسي أو ضاد في مستوى المستقبل.

2- سرعة تغير تراكيز الببتيدات في الوسط المحيط.

تعتمد الاستجابة الخلوية على:

أ- حساسية الخلية الهدف

تعتمد الاستجابة الخلوية جزئياً على عدد المستقبلات المتوضعة على السطح الخلوي. ويتغير عدد المستقبلات مع الزمن (التنظيم العالي، التنظيم المنخفض).

ب- العوامل التي تغير استجابة المستقبلات

تتغير الاستجابة داخل الخلوية للمستقبل بواسطة هرمونات أخرى أو وسائط عصبية.

بومبيسين-GRP (الهرمون المطلق للغاسترين)
Bombésine-GRP

البنية

- يترأس سلسلة الببتيدات المعزولة لدى أنواع حيوانية عديدة ولاسيما ضفادع Bombina.
- تم التعرف على الأشكال الجزيئية لدى الإنسان: GRP (PM: 2859) ومادة شبيهة GRP ديكابتيد (PM: 1120) من البومبيسين الحيواني.
- تشكل هذه الببتيدات جزءً من عائلة tachykinines التي تتميز بوجود الميثيونين الذي خضع لأميدة في الطرف C الانتهائي.

التوضع-التوزع

وسيط عصبي يوجد فقط في الألياف العصبية.

1- في المخاطية المتصلة مع الغدد القاعية والغارية.

2- في الطبقة العضلية المعدية والمعوية.

3- الألياف التي تتصل مع الفصوص البنكرياسية.

التنظيم-التحرر

غير محدد بدقة.

الفعاليات البيولوجية:

- إن الدور الفيزيولوجي لـ GRP ليس واضحاً بعد.
- يؤثر البومبيسن وGRP كوسيط عصبي مع فعاليات بيولوجية متقاربة. شوهدت تأثيرات مختلفة بعد الحقن الوريدي.

الإفراز

المعدي الحمضي

- تحريض غير مباشر بواسطة تحرر الغاسترين.

البنكرياسي (الإفراز خارج الغدي)

- تحريض مباشر للخلايا العنبية (إفراز أنزيمي)، وتأثير غير مباشر بتحرر **CCK**.

تحرر الببتيد

- الغاسترين، **CCK**–السيكرتين–النوروتنسين–**PP**–الأنسولين–الغلوكاغون.

الحركية

- زيادة ضغط المعصرة السفلى للمريء (تأثير معتمد على تحرر **PP**).
- إنقاص سرعة التفريغ المعدي (تأثير مباشر على الليف الأملس).
- تقلص البواب.
- تثبيط الحركية اللفائفية–الصائمية.
- تحريض التقلص الوعائي (تأثير معتمد على تحرر **CCK**).

السلوك الغذائي

- حث الشبع.

الاغتذائية Trophicité

- فرط تنسج الخلايا **G** الغارية، فرط اغتذائية البنكرياس (مستقل عن تأثير **CCK**).

الدور الإمراضي

- إن فرط تحريض الخلايا **G** الغارية بواسطة الألياف العصبية المطلقة للبومبيسين متهم في فرط تنسج الخلايا **G**.

الكوليسيستوكينين (CCK) أو البانكريوزيمين
Cholécystokinie,Pancréozymine

البنية

- تم التعرف على العديد من الأشكال الجزيئية:
CCK 33 (PM: 3927), CCK 39 (PM: 4687), CCK 58 (PM: 6706).
- ترتبط الفعالية الفيزيولوجية بشكل أساسي بالأشكال **CCK 8 (PM: 1125)** و**CCK 4**.
- إن الشكل **CCK 4** هو الوحيد الذي يتحرر بالطريق الوريدي.
- وجدت قرابات بنيوية مع الغاسترين وبعض الأفيونات.

التوضع-التوزع

- يوجد **CCK** في الخلايا **I** في المخاطية العفجية-اللفائفية، وفي الخلايا العصبية للضفيرة العضلية المعوية، وتحت مخاطية اللفائفي والقولون.

التنظيم-التحرر

- يحرض تحرر **CCK** نتيجة لوجود الدسم (أحماض دسمة قصيرة السلسلة، أحاديات الغليسيريد)، والأحماض الأمينية (التربتوفان)، والكالسيوم وMg^{++} وZn^{++} في اللمعة العفجية.
- يثبط تحرر **CCK** بواسطة السوماتوستاتين ووجود التربسين أو الكيموتربسين خارجي المنشأ أو الأملاح الصفراوية في اللمعة العفجية. ليس للحموضة داخل العفج تأثير مثبط.

الفعاليات الحيوية

الإفراز

- البنكرياسي (خارج الغدي): تحريض الإفراز الأنزيمي-زيادة خروج Ca^{++} من الخلايا العنبية).
- تحريض ضعيف للإفراز الهيدروبيكربوناتي.
- المعدي الحامضي: تحريض ضعيف للخلايا الجدارية: تأثير شاد تنافسي للغاسترين.
- تحرر الببتيد: زيادة الأنسولين و**PP** و**GIP** و**PYY** والغلوكاغون.

الحركية

- تحريض تقلص الحويصل الصفراوي (الخاصة التي أعطت الهرمون اسمه).
- إرخاء مصرة أودي.
- زيادة قلوصية العضلة الغارية.
- انخفاض ضغط المصرة السفلية المريئية.
- زيادة حركية المعي الدقيق وتقصير زمن العبور.
- زيادة الحركية القولونية.

السلوك الغذائي

- حث الشبع.

الاغتذائية

- فرط تنسج بنكرياسي، يخفضه السوماتوستاتين.

الدور الإمراضي

- شوهد نقص تحرر CCK في الأمراض القولونية.

الإينكيفالين Enképhaline

البنية

- ينتمي إلى مجموعة الأفيونات داخلية المنشأ.
- عزل ببتيدان خماسيان: الميتيونين إينكيفالين واللوسين إينكيفالين.
- تنتج هذه الببتيدات من تحطم جزيئة إندورفين.

التوضع-التوزع

- إن الأفيونات داخلية المنشأ هي وسائط عصبية.
- يوجد الإينكيفالين بشكل أساسي في مستوى الألياف العصبية.
- يحدث تفاعل من نمط الإينكيفالين في الكيمياء المناعية النسيجية في كامل الأنبوب الهضمي والبنكرياس. وإن الغار المعدي غني به بشكل خاص.
- وجدت كمية ضئيلة منه في الخلايا الغدية الصماوية (الخلايا G، الخلايا المعوية الأليفة للكروم، الخلايا A البنكرياسية).

الفعاليات البيولوجية

الإفراز

1- **المعدي الحامضي**: تأثير محرض يثبطه النالوكسون، وكذلك الأتروبين ومضادات H2.

2- **البنكرياسي (خارج الغدي)**: تثبط الإفراز المحرض بواسطة CCK أو السيكرتين.

3- **المعوي**: تأثير مضاد للإفراز مسؤول عن الفعل المضاد للإسهال.

الحركية

- **المريء**: تأثير معقد على SIO.
- **المعدة**: إنقاص الإفراغ المعدي، مع تثبيط التقلص المعدي والتقلص البوابي.
- **المعي الدقيق**: إطلاق ظواهر تقلصية ذات منشأ مركزي أو محيطي.
- **المستقيم والقولون**: تأثير قلوصي.

الغلوكاغون المعوي، الببتيد الشبيه بالغلوكاغون ذو المنشأ خارج البنكرياس

البنية

- نصنف تحت عنوان الغلوكاغون جميع الببتيدات التي تم التعرف عليها في الجدار المعوي، ولها تفاعل مناعي يتقاطع مع تفاعل الغلوكاغون البنكرياسي. يتشكل **Glicentine** بانضمام **GRPP** (الببتيد البنكرياسي المرتبط بالغلوكاغون) و**oxyntomoduline**. إن الغلوكاغون هو الوحيد الذي يتحرر من الخلايا البنكرياسية.

التوضع-التوزع

- يوجد الغلوكاغون المعوي في الخلايا **L** ذات القطب المفتوح في مخاطية اللفائفي الانتهائي، وبشكل نادر في الكولون.

التنظيم-التحرر

- يحرض إفراز الغلوكاغون المعوي بواسطة الوجود اللمعي للأطعمة (ثلاثيات الغليسيريد، الغلوكوز بشكل خاص) في مستوى اللفائفي والقولون، ويحرض أيضاً بواسطة **GRP**.

الفعاليات الحيوية

الإفراز

المعدي الحامضي: تأثير مثبط محتمل لـ **oxyntomoduline**.

الحركية

- يؤدي الغلوكاغون عند الحقن الوريدي إلى:
  1. تثبيط الحركية المعدية.
  2. تعديل تركيز معصرة أودي.
  3. تأثير مضاد للتشنج على تقلص المعي والقولون.
  4. إبطاء النقل الصائمي-القولوني.

الاغتذائية

- تأثير اغتذائي تكاثري على ظهارة المعي الدقيق.

الدور الإمراضي

- نلاحظ في بعض تناذرات سوء الامتصاص من المعي الدقيق. زيادة التراكيز البلازمية لـ glicentine وoxyntomoduline (فرط تحريض بواسطة الأغذية).
- ورم مرافق مفرز للغلوكاغون المعوي مسؤول عن ركود صائمي-قولوني وفرط تنسج مخاطية المعي الدقيق.

الغالانين

البنية

- ببتيد يتألف من 29 حمضاً أمينياً (PM:3910)

التوضع-التوزع

- ببتيد عصبي يوجد في ألياف العصبية تحت المخاطية في الضفيرة العصبية العضلية للقناة الهضمية، وفي الأعصاب التي هي في تماس مع جزر البنكرياس.

التنظيم

- مجهول.

الفعاليات الحيوية

إطلاق الببتيدات

- تثبط إفراز الأنسولين.

الحركية

- يعدل تقلص العضلة الملساء.

الغاسترين Gastrine

البنية

- عزلت أشكال جزيئية عديدة للغاسترين:
- إن (G 34 (PM: 3849), G 17 (PM: 2098 (الغاسترين الكبير) هما الشكلان الرئيسيان المعزولان. ويوجدان بشكل مكبرت (شكل I) أو غير مكبرت (شكل II).
- لا تؤثر الكبرتة على الفعالية الحيوية.

الأصل الخلوي-التوزع

يتحرر الغاسترين بواسطة:

1- الخلايا G: في غار المعدة: تحرر مسيطر لـــ G 17.

2- في العفج: تحرر مسيطر لـــ G 34.

3- الخلايا IG.

4- بعض الألياف العصبية.

التنظيم-التحرر

العامل	المحرضات	المثبطات
داخل لمعي	• البروتينات-الأحماض الأمينية (تربتوفان-فينيل آلانين)، شوارد Ca، الأملاح الصفراوية. • 3<PH، النبيذ والقهوة والبيرة، التوسع.	PH < 3
عصبية-غدية صماوية	الألياف المبهمية، (GRP). الشادات بيتا-أدرينرجية - الدوبامين	الألياف المبهمية، VIP، SS. CCK، السيكرتين، الغلوكاغون، GIP.

الفعاليات البيولوجية

الإفراز:

1- **المعدي الحمضي:** تحريض (إن **G 17** محرض أقوى من **G 34** بـــ **5** أضعاف).

2- **المعدي الببتيدي:** محرض.

3- **العامل الداخلي المنشأ.**

4- **البنكرياسي:** تحريض ضعيف للإفراز خارج الغدي الأنزيمي.

الحركية

1- زيادة ضغط المصرة السفلية المريئية (تأثير يعتمد على الطريق الكولينرجي).

2- تقلص العضلة الغارية.

3- تقلص الحويصل الصفراوي.

الاغتذائية

- تحريض تكاثر

  1- الخلايا الجدارية والغدية الصماوية القاعية **(ECL)**.

  2- خلايا القولون.

  3- خلايا البنكرياس خارج الغدية.

- ويضاد هذا التأثير بواسطة السيكرتين، **VIP**، **CCK**، السوماتوستاتين.

الدور الإمراضي:

فرط غاسترين الدم.

GIP (الببتيد المثبط للغاسترين)

البنية

- إنه ببتيد يتألف من 42 حمضاً أمينياً (4975) PM، بفضل بنيته فقد صنف ضمن عائلة السيكرتين/الغلوكاغون VIP.

التوضع-التوزع:

- يتحرر GIP من الخلايا K في المخاطية العفجية الصائمية (الغار اللفائفي) والخلايا البنكرياسية ألفا.

التحرر:

- يحرض إطلاق GIP، نتيجة لوجود الغلوكوز وبعض الأحماض الأمينية والدسم والأحماض في العفج.
- يكبح GIP بواسطة الغلوكاغون، ويفرز بالغاسترين وCCK. ويحرض بواسطة مواد بيتا-أدرينرجية، وبواسطة GRP.

الفعاليات البيولوجية (الحيوية):

تحرر الببتيدات

- زيادة تحرر الانسولين في حالات ارتفاع سكر الدم. وهو يؤثر مثل incrétine أو العامل المطلق للأنسولين. وهذا يشرح لماذا تكون الاستجابة الأنسولينية بعد حمل فموي غلوكوزي أعلى من جرعة مساوية معطاة وريدياً.

الإفراز

1- **المعدي الحمضي**: تثبيط (دور فيزيولوجي لا يزال قيد النقاش).

2- **المعوي**: إنقاص إفراز CL. وامتصاص Na في مستوى الصائم.

الدور الإمراضي

تنخفض الاستجابة عند هضم نوجبة في حالة ضمور زغابات المعي الدقيق.

الموتيلين Motilline

البنية

- ببتيد يتألف من 22 حمضاً أمينياً (PM: 2699) لا ينتمي لأي عائلة.

الأصل الخلوي-التوزع

- يوجد في نمطين خلويين بحسب الأضداد المستخدمة من أجل التعرف عليه (الخلايا المعوية أليفة الكروم وغير الأليفة للكروم).
- المخاطية العفجية-الصائمية (المعدة، اللفائفي، القولون).
- بعض الألياف العصبية للعضلات العفجية الصائمية الحاوية على الموتيلين.
- توجد خلايا غدية صماوية حاوية على الموتيلين على طول القناة الهضمية والمريء حتى القولون، مع سيطرة واضحة في المخاطية العفجية- الصائمية.
- كما توجد أيضاً في جدار الحويصل الصفراوي والطرق الصفراوية.

التنظيم والتحرر

- التحرر دوري. ويصل ذروته الأعظمية كل 100 دقيقة تقريباً خلال الطور بين الهضمي، ويثبط بتناول الغذاء.
- يحرض بواسطة الأملاح الصفراوية والقلونة داخل العفج والأستيل كولين والبومبيسين والأفيونات الوريدية.
- كما يثبط بالوجبة (الدسم، الغلوكوز) والأتروبين وSS وPP والأنسولين والنالوكسون الوريدي.

الفعاليات البيولوجية

الحركية

- تأثير على حركية المعدة وله دور أساسي على المعي الدقيق: إطلاق معقدات مهاجرة من النمط III (موجه تقلص دوري تجري عبر الأنبوب الهضمي حتى اللفائفي).
- يحرض الموتيلين تقلص الحويصل الصفراوي ومصرة أودي والمصرة السفلية للمريء.

الإفراز

1- البنكرياسي الخارج غدي: تحريض دور ضعيف.

2- المعدي الحمضي: تحريض ضعيف.

الدور الإمراضي

الفرضية

- لوحظ فرط موتيلين الدم في حالة الإسهال الشديد. كما وصف ارتفاع الحركية في تناذر القولون القابل للتخريش وتناذر Dumbing وفي بعض حالات الإسهال الإنتانية.
- إن دور نقص الموتيلين مقترح في بعض حالات فرط الحركية المعوية.
- إن الاريترومايسين شاد agoniste للموتيلين.

النوروتنسين Neurotensine

البنية

- ببتيد يتألف من 30 حمضاً أمينياً (PM: 1696). لا ينتمي لأي عائلة.

التوضع-التوزع

- يطلق النوروتنسين من الخلايا N المتوضعة بشكل خاص في المخاطية اللفائفية، ولكنه يوجد أيضاً بقيم ضعيفة في: الصائم، المعدة، العفج، القولون.

التحرر

- يحرض إطلاقه بوجود الدسم بشكل خاص في المعي الدقيق (العفج).
- إن لوجود الغلوكوز أو البروتينات تأثيراً محرضاً أضعف.
- إن GRP محرض لإفراز النوروتنسين.

الفعاليات البيولوجية

- لم يتعرف بشكل واضح بعد على الدور الفيزيولوجي للنوروتنسين، يحتمل أنه يتدخل في العديد من عمليات التنظيم المحرضة بواسطة هضم الدسم.

الإفراز

- المعدي الحمضي والهضمي: تثبط الإفراز المحرض بالبنتاغاسترين

الحركية

- إرخاء المصرة السفلية المريئية.
- تأخير التفريغ المعوي وتثبيط الحركيات الحوية المعوية.

الآثار الوعائية

- إنقاص الجريان الدموي للمخاطية المعدية.
- زيادة النفوذية الوعائية والجريان الدموي المعوي.
- نقص التوتر الشرياني، تسرع القلب، توسع وعائي (احمرار)، ازرقاق.

خارج الهضمية

- فرط سكر الدم (تحريض لب الكظر سائد أو غالب على إفراز الأنسولين).

PH I: ببتيد الهيستيدين-الإيزولوسين.
PH M: ببتيد الهيستيدين-الميثيونين.

البنية

- يتألف PH I وPH M (يوجد شكل وحيد لدى الإنسان) من 27 حمضاً أمينياً (PM: 2985) يأتي من نفس البروهرمون (سليفة الهرمون) الذي يأتي منه VIP.

التوضع والتوزع

- ببتيد عصبي يتوضع في الخلايا العصبية للضفيرة المعوية (اللفائفي والقولون).

الفعاليات البيولوجية:

- مشابهة لتأثيرات VIP.

المفرزين Sécrétine

البنية

- ببتيد يتألف من 27 حمضاً أمينياً (PM: 3045) قريب بنيوياً من الغلوكاغون وVIP وGIP.

التوضع والتوزع

- يوجد في الخلايا S ذات القطب المفتوح، المعزولة في مستوى المخاطية العفجية–اللفائفية.

التنظيم والتحرر

- يحرض إفراز السيكرتين بواسطة التحميض العفجي (PM<4). وربما بوجود الأحماض الدسمة الحرة (الأملاح الصفراوية، الكحول).
- يُكبح الإفراز بواسطة الإينكيفالينات.

الفعاليات البيولوجية

- تميل أغلب تأثيرات السيكرتين إلى الحموضة العفجية.

الإفراز

- البنكرياسي خارج الغدي: تحريض الإفراز الهيدرو–بيكربوناتي (ماء + بيكربونات ++)، وتعزيز تأثير CCK على الإفراز الأنزيمي.
- المعدي الحمضي: تثبيط (يحدث تأثير معاكس في تناذر زولينجر–إيليسون).
- الببسين: تحريض.
- الصفراوي: تحريض الصبيب الهيدروبيكربوناتي (تأثير قنوي يستمر بعد استئصال المرارة).

تحرر الببتيد

- تثبيط تحرر الغاسترين.
- زيادة الإنسولين بعد تناول الغلوكوز.

الحركية

- إنقاص توتر المصرة السفلية المريئية (ضاد للغاسترين).
- إنقاص الفعالية الكهربائية العفجية-الصائمية.
- إبطاء التفريغ المعدي.
- تعزيز تأثير **CCK** على التقلص الوعائي.

التأثيرات الوعائية

- إعادة توزيع الجريان الدموي الطحالي.

الاغتذائية

- تعزيز التأثير الاغتذائي لـ **CCK**.

الدور الإمراضي

- شوهد انخفاض جزئي في تحرر السيكرتين في الحموضة العفجية لدى بعض القرحيين العفجيين وفي ضمور زغابات المعي الدقيق.

(البيتيد المتعدد البنكرياسي) Polypeptide Pancréatique

البنية

- ببتيد يتألف من 36 حمضاً أمينياً (PM: 4162) وهو على قرابة مع (PYY (PM: 4241 و(NY (PM: 4368.

التوضع والتوزع

- يحرر PP من الخلايا التالية:

1- يوجد 90% منها في البنكرياس حول جزر لانغرهانس بين الخلايا A وB في المكان الذي تدخل فيه الألياف العصبية في اتصال مع جزر لانغرهانس.

2- يوجد 10% في المعدة والعفج.

التنظيم-الإطلاق

- يحرض PP بالوجبة الغنية بالبروتينات وتحريض العصب المبهم وتوسع المعدة.

الفعالية البيولوجية

الإفراز

- البنكرياسي خارج غدي exocrine: تثبيط الإفراز الأنزيمي الأساسي والمحرض بالسيكرتين وCCK
- المعدي الحامضي: تحريض ضعيف للإفراز الأساسي، تثبيط ضعيف للإفراز المحرض بالبنتاغاسترين.
- الصفراوي: تثبيط الصبيب الصفراوي المحرَّض بواسطة CCK.

الحركية

- تثبيط التقلص الحويصلي (تأثيرات غير مباشرة بواسطة تثبيط تحرر CCK).
- تأثير محتمل على الحركية المعوية والصفراوية بعد الوجبة.

الدور الإمراضي

- زيادة القيم البلازمية في حالة الأورام الغدية الصماوية البنكرياسية (مؤشر ورمي محتمل).
- التحرر أثناء الشدة أو التحريض المبهمي.
- تنخفض الاستجابة بعد الطعامية في التهاب البنكرياس المزمن.

الببتيد YY

البنية

- ببتيد مؤلف من 36 حمضاً أمينياً من عائلة لها بنية شبيهة بالببتيد البنكرياسي PP أو الببتيد العصبي NPY.

التوضع والتوزع

- يتحرر الببتيد YY من الخلايا L من مخاطية الصائم النهائية، وفي أنحاء أخرى من الأنبوب الهضمي القريب و البنكرياس

التنظيم

- يتحرر الببتيد YY بوجود الغذاء في الأمعاء (الدقاق النهائي و الكولون).
- ارتفاع التركيز البلازمي المبكر بعد الوجبة يعتمد أيضاً على آليات غدية عصبية.

الفعالية الحيوية

الإفراز

- البنكرياسي :تثبيط الإفراز القاعدي والمحرض بواسطة المفرزين وCCK.
- المعدي : تثبيط الإفراز الحمضي والببتيدي والمحرض بنتاغاسترين.
- الدور التثبيطي المتأخر للإفراز البنكرياسي والمعدي بعد الطعامي.

الحركية

- الإفراغ المعدي : تباطؤ
- الأمعاء و الكولون : تثبيط النشاط الحركي أثناء العملية الهضمية.

الدور الإمراضي

- ارتفاع المعدل البلاسمي في تدذر سوء الامتصاص الدهني الذي يصيب الدقاق.

السوماتوستاتين

البنية

- وجد شكلان جزيئيان أساسيان في مستوى الجهاز الهضمي. السوماتوستاتين 14 (PM: 1640) والسوماتوستاتين 28 (PM: 3150).

التوضع-التوزع

- يتوضع في الخلايا D في مخاطية المعدة والمعي والبنكرياس.
- توجد التراكيز الأعلى في العفج والبنكرياس حول جزر لانغرهانس.
- تحتوي بعض الألياف العصبية وعصبونات الضفيرة العصبية العضلية على السوماتوستاتين الذي يؤثر كوسيط عصبي.

التحرر

- بالنسبة للخلايا الغدية المعدية. يتم التحريض بواسطة الحموض داخل المعدية. كما يتم تعديل إطلاق SS بواسطة العصب المبهم.
- بالنسبة للخلايا الغدية الصماوية المعوية، ينشأ التحريض بشكل أساسي من داخل اللمعة (وجود أغذية، ولاسيما الدسم والغلوكوز والأحماض الأمينية).
- تساعد الأفيونات والببتيد المتعلق بمورثة الكالسيتونين والغاسترين والغلوكاغون ووجود الأملاح الصفراوية داخل اللمعة على تحرر السوماتوستاتين: ولا ينخفض ذلك التحرر بواسطة المادة P والسيروتونين.
- بالنسبة للخلايا الغدية الصماوية البنكرياسية، يتم التحرر بواسطة التحريض المبهمي، وربما بواسطة الهرمونات الأخرى المتحررة في جزر لانغرهانس.

الفعالية البيولوجية

- يثبط السوماتوستاتين عدداً كبيراً من الوظائف التي يطلقها هضم وجبة.

الإفراز

- المعدي: تثبيط الإفراز الحمضي-الهضمي والحرض بالغاسترين.
- البنكرياسي الخارج-غدي: تثبيط الإفرز الهيدروبيكربوناتي، ولاسيما الأنزيمي.
- المعوي: زيادة امتصاص بعض الأغذية (الغلوكوز-الأحماض الأمينية).
  زيادة الامتصاص المائي الشاردي و تثبيط الإفراز.

إطلاق الببتيد

- تثبيط تحرر العديد من الببتيدات الهضمية: الغاسترين، السيكرتين، **CCK**، **GIP**، الموتيلين، الغلوكاغون المعوي، **VIP**، الغلوكاغون، هرمون النمو، الأنسولين، **PP**.

الحركية

- تثبيط الفعالية الكهربائية بين الهضمية.
- إبطاء التفريغ المعدي وزمن العبور المعوي.
- إنقاص التقلص الحويصلي.

الاغتذائية

- تثبيط التأثير الاغتذائي للغاسترين على المخاطية الهضمية.

الوعائية

- خفض الدفق الدموي البابي.

المادة P

البنية

- يتألف هذا الببتيد من 11 حمضاً أمينياً تنتمي إلى عائلة Tachyknine.

التوضع-التوزع

- توجد المادة P بشكل أساسي في الألياف العصبية للطبقات العضلية للأنبوب الهضمي الذاتي، وأيضاً في الخلايا الغدية الصماوية للمخاطية العفجية.

التحرر

- الآلية مجهولة بشكل كبير.

الفعاليات البيولوجية

- دور معدل كوسيط عصبي.

الإفراز

- اللعابي: تحريض.
- البنكرياسي: تحريض الإفراز خارج غدي excrine.
- المعوي: تثبيط امتصاص Na^+، زيادة إفراز Cl^-.

الحركية

- تأثير مقلص للألياف العضلية الملساء المعوية: زيادة الحركات الحوية المريئية والمعوية.
- زيادة ضغط المصرة السفلية المريئية لتحميض المريء السفلي.
- الحويصل الصفراوي: تحريض التقلص.

التأثيرات الوعائية

- توسع وعائي ولاسيما طحالي، نقص التوتر (تأثير على الألياف العضلية الملساء).

الدور الإمراضي

- يفرز من قبل بعض الأورام الكارسينوئيدية (دور في تناذر الكارسينوي). وصف نقص الألياف العصبية المطلقة للمادة **P** في مستوى القولون في داء **Hirschsprung**.

VIP (الببتيد المعوي الفعال وعائياً)

البنية

- ببتيد يتألف من 28 حمضاً أمينياً (PM: 3326)، له قرابة بنيوية مع السيكرتين والغلوكاغون وGIP.

التوضع-التوزع

- لا يوجد VIP في الخلايا الغدية للمخاطية المعوية. إنه وسيط عصبي، نجده بشكل خاص في الألياف العصبية للأنبوب الهضمي والبنكرياس.

التنظيم-التحرر

- وسيط عصبي، يمكن أن يوجد في البلازما. يزداد VIP في البلازما بعد إعطاء الوجبة.

الفعاليات البيولوجية

الإفراز

- المعدي: تثبيط الإفراز الحامضي.
- المعوي: تحريض الإفراز الهيدرو-كهرليتي (زيادة إفراز Cl^- وتثبيط امتصاص Na^+)
- البنكرياسي خارج الغدي: تثبيط الإفراز البيكربوناتي.
- الصفراوي: تحريض الصبيب الصفراوي والبيكربوناتي.

تحرر الببتيد

الأنسولين، الغلوكاغون، السوماتوستاتين.

الحركية

- تأثير مرخٍ عضلي على المعدة عند امتلاء الأمعاء وعلى المصرات المختلفة للأنبوب الهضمي. بتراكيز منخفضة، يحرض تقلص العضلة الدائرية العفجية واللفائفية، وبتراكيز مرتفعة. يحرض تقلص العضلة الطولانية للمعي الدقيق.

التأثيرات الوعائية

توسع وعائي للأوعية الطحالية.

الدور الإمراضي

- يمكن أن يؤدي نقص الألياف العصبية الحاوية **VIP** إلى نقص توتر طحالي أو مشكلات حركية (لا ارتخائية).
- دور في الإسهال الإفرازي.

المستقبلات الغشائية

- من وجهة نظر فيزيولوجية، يمكن اعتبار المستقبل الغشائي ككلية عملياتية تسمح بوضع علاقة بين المواد المنظمة الحاملة لمعلومات التحكم مع الآليات الخلوية المسؤولة عن الاستجابة الوظيفية.
- يمكن اعتبار أي تأثير بيولوجي نتيجة التآزر بين مادة (ربيطة) ومستقبلها النوعي.
- تم التعرف على عدد كبير من المستقبلات الهضمية والبنكرياسية.
- إن وجود مستقبل نوعي لببتيد على خلية يشير إلى أن هذا الببتيد يعدل فعالية الخلية.
- للمستقبلات النوعية توزع مميز لكل خلية متمايزة: وبالتالي تشكل دراستها مشعراً مفيد للتمايز من أجل التعرف على منشأ الخلايا الورمية.

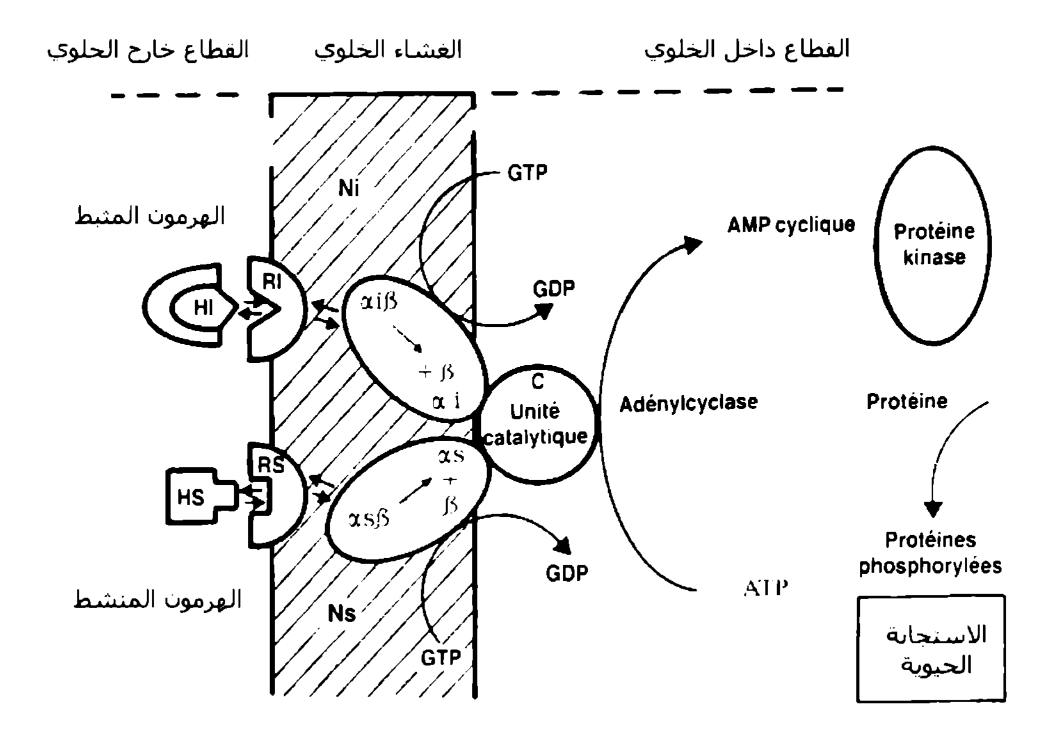
البنية والوظيفة

- المستقبل وحدة بروتينية تتألف من بروتينات سكرية غير متماثلة وظيفياً. وتتضمن 3 أجزاء.
  1. مجال التعرف الموجه نحو الفراغ خارج الخلوي.
  2. مجال عبر غشائي يتضمن موقع الاتصال بالغشاء.
  3. مجال سيتوبلاسمي، حيث تتوضع المواقع المؤثرة والمنظمة باتجاه السيتوبلاسما.
- نميز نمطين كبيرين من المستقبلات بحسب النظام الأنزيمي الذي ينقل الرسالة إلى الخلية (الرسول الثاني) عندما يكون المستقبل مشغولاً. يمكن أن يقترن المستقبل مع إنتاج AMPc أو مع دخول الكالسيوم للخلية.

أنماط المستقبل المقترن مع النظام الادينيل سيكلازي

- تتمثل المستقبلات الغشائية ببروتينين Rs وRi (موقع التعرف): تؤثر المستقبلات، المثبطة Ri أو المحرضة Rs عندما تشغل بواسطة الربيطة النوعية، على الوحدة المحفزة C (الموقع المؤثر) والمتوضعة على الوجه السيتوبلاسمي للغشاء الخلوي، وذلك بتوسط بروتيني قرن Ns وNi على التوالي.
- يتم التحكم بهذين البروتينين بواسطة GTP. إن الوحدة المحفزة C قابلة للتحريض بواسطة الفورسكولين.

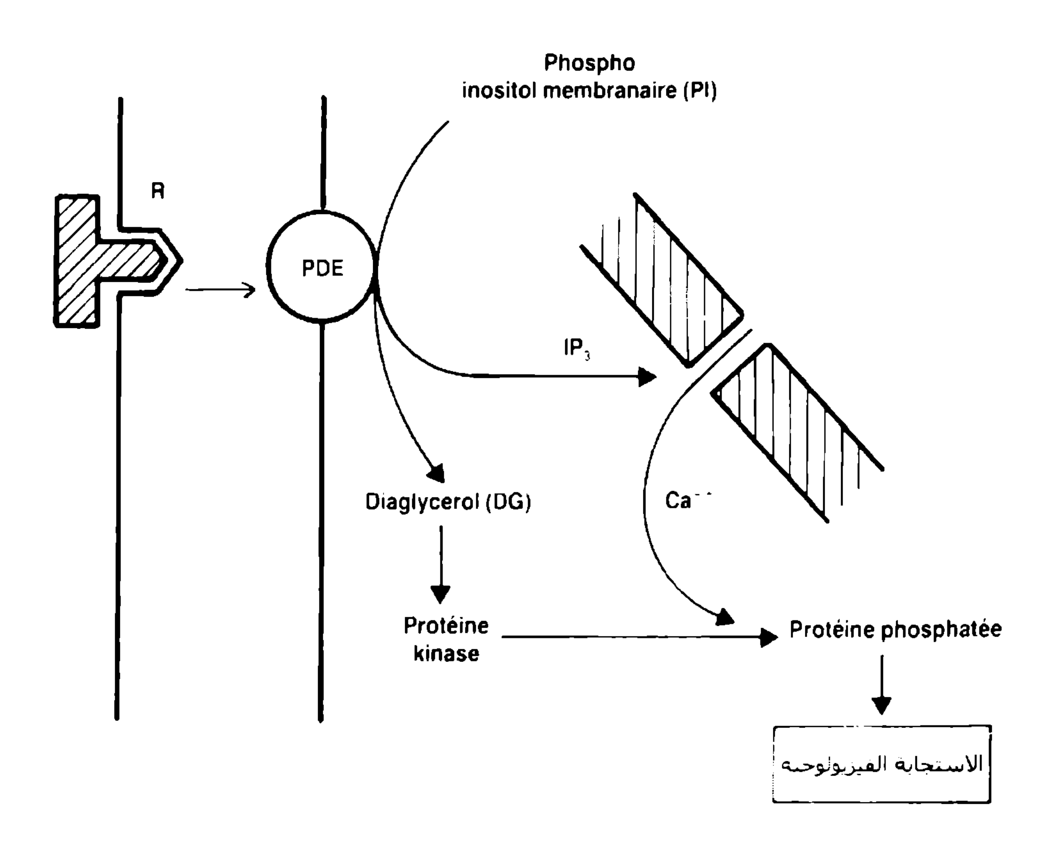
- يفسر تفعيل أو تثبيط الوحدة المحفزة بواسطة Ns (تأثير مفعل) أو Ni (تأثير مثبط) نتيجة لتفكك هذه البروتينات إلى تحت وحدتين رئيستين.
- تأمر تحت الوحدات ألفا الاستجابة. وذلك بتثبّتها عند تحررها مباشرة على C.
- أما تحت الوحدات بيتا فهما متماثلتان في البروتينين المنظمين ويعتقد أنه يتم تبادلها بين البروتينين. وهذا ما يفسر بعض التآثرات "بعد-المستقبلات" بين الببتيدات المفعلة والمثبطة.
- يؤدي تفعيل C إلى إنتاج AMPc اعتباراً من ATP، يتثبت AMPc بعد ذلك على بروتين-كيناز (معتمداً على AMPc) الذي يحفز بدوره فسفرة البروتينات المسؤولة عن الاستجابة الفيزيولوجية.



القطاع خارج الحلوي
الغشاء الخلوي
القطاع داخل الخلوي
الهرمون المثبط
HI
RI
Ni
GTP
GDP
AMP cyclique
Protéine kinase
C
Unité catalytique
Adénylcyclase
Protéine
RS
HS
GDP
ATP
Protéines phosphorylées
الهرمون المنشط
Ns
GTP
الاستجابة الحيوية

نموذج مستقبل التنظيم الخلوي بواسطة الفوسفوتيديل- إينوزيتول مع تفعيل البروتين-كيناز-C الذي يستخدم شاردة الكالسيوم كرسول داخل-خلوي.

- تفعل المستقبلات التي تتحكم بهذا النظام (R) الفوسفوديل استراز الغشائي (PDE) الذي يفكك الفوسفوإينوزيتول الغشائي (PI) إلى ثنائي غليسيرول (DG) وإينوزيتول فوسفات (IPs).
- يفتح IP3، بآلية غير معروفة، القنوات الكلسية المتوضعة في مستوى الشبكة البطانية البلازمية، وربما حجراً أخرى حاجزة للكالسيوم.
- ينتج عن ذلك ارتفاع التركيز داخل الخلوي للكالسيوم Ca^{++} الذي يطلق كلياً أو جزئياً الاستجابة الفيزيولوجية عبر تواسط البروتينات الكلسية (نمط كالمودولين).
- من جانبه: يفعل ثنائي الغليسيرول البروتين-كيناز النوعي المعتمد على الكالسيوم (PKc) الذي يحفز بدوره فسفرة البروتينات المشاركة في الاستجابة الخلوية.



تتناسب الاستجابة الخلوية نظرياً مع عدد المستقبلات المشغولة

- يجب الإشارة، مع هذا المفهوم التخطيطي إلى إمكانية:

1- تفعيل أكثر من مستقبل مختلف بالنسبة للببتيد.

2- اتصال الجزيئات المفعلة للمستقبل معاً، مع إمكانية تكون شبكة وظيفية للتنظيم.

3- تزاوج نفس المستقبل مع مفعلات مختلفة.

تنظيم عدد المستقبلات

- ينظم عدد المستقبلات على سطح الخلية بشكل دائم بطريقتين:

التنظيم الأدنى down regulation

- يرتبط انخفاض عدد المستقبلات مع آلية إعادة التدوير أو الإدخال الذي يتم بالالتقام الخلوي بعد الارتباط مع الببتيد، مما يؤدي إلى تنظيم إنقاص عدد المستقبلات.
- يمكن أن يتم تدمير المستقبل المدخل أو إعادة تدويره قبل تفعيله من جديد. وهذا ما يشرح ظاهرة عدم الحساسية المشاهدة أحياناً بعد تحريضات متكررة أو معالجة مطولة بالشادات.
- إن الآلية التي تنظم اندخال المستقبلات غير معروفة.

التنظيم الأعلى up regulation

- تشاهد زيادة عدد المستقبلات بشكل خاص بعد نقص الطاقة العصبية أو المعالجة المطولة بعوامل كابحة للمستقبلات.
- وفي حالة الأخيرة يوجد خطر لفرط الحساسية (تأثير ارتدادي) عند توقف المعالجة.
- يمكن أن تلعب هذه الآليات دوراً هاماً فيزيولوجياً في تكييف الاستجابة الخلوية الهدفية تبعاً للطلب الفيزيولوجي.

أضداد المستقبلات

- أكدت الدراسات الحديثة إمكانية حصار المستقبلات بواسطة أضداد.
- في التهاب المعدة الضموري يمكن أن تثبط أضداد مستقبلات الغاسترين التأثير الاغتذائي للغاسترين على الخلايا الأرومية للغدد القاعية. وبالتالي كبح التمايز الخلوي، مما يؤدي إلى التهاب معدة ضموري.
- بشكل مقارَن، نستطيع تصور أضداد تكبح المستقبلات الببتيدية التي لها خواص اغتذائية، مما يؤدي إلى فرط تنسج أو نقص تنسج.

كما تشرح بعض الآليات المقارنة مع تلك المشاهدة في الوهن العضلي نظرياً بعض شذوذات الحركية الهضمية.

التنظيم العصبي-الغدي الصماوي للإفراز المعدي الحمضي

(1) المستوى الخلوي

- يخضع إفراز شوارد H^+ من قبل الخلايا الجدارية القاعية المعدية إلى العديد من الآليات المنظمة، بعضها محرض والآخر مثبط. وتتدخل عن طريق تواسط مستقبلات متوضعة في غشاء الخلايا الجدارية.

المستقبلات الخلوية

- تتلقى الخلية الجدارية معلومات من المستقبلات المتوضعة على الغشاء القاعدي الجانبي المتصل مع الدم والوسط الخلالي والنهايات العصبية.

مستقبلات الهيستامين النوعية لـ H_2

- تقترن وظيفياً مع الادينيل سيكلاز، وتستخدم AMPc كرسول ثاني. تكبح مستقبلات H_2 بواسطة ضادات H_2 (السيميتيدين، الرانيتيدين، الفاموتيدين، النيزاتيدين).

المستقبلات الموسكارينية النوعية لـ M2

- تقترن وظيفياً مع البروتين كيناز C، أما الرسول الثاني فهو الكالسيوم. يكبح المستقبل M_2 بواسطة مضادات الموسكارين النوعية لـــ M_2 (الأتروبين).
- للبيرنزيبين ألفة مفضلة لمستقبلات M_1 النوعية. ويؤثر بكبح المستقبل M_1 المتوضع على مستوى ما قبل العقد نظيرة الودية.

المستقبلات الغاسترينية

- لا يزال الجدل دائراً حول وجودها في مستوى غشاء الخلية الجدارية.

مستقبلات السوماتوستاتين

- مثبطات غير تنافسية لجهاز الأدينيل سيكلاز المقترن مع مستقبلات الهيستامين.

مستقبلات PGE_2

- كما هو الحال بالنسبة لمستقبلات السوماتوساتين، مثبطة غير تنافسية لجهاز الأدينيل سيكلاز المقترن مع مستقبلات الهيستامين.

الآليات المفعلة داخل الخلوية

- إن نقل Hcl إلى اللمعة المعدية هو أحد الآليات الإفرازية الأعلى طاقةً في كل العضوية، تأتي الطاقة من ATP الذي ينتج بواسطة التنفس المتقدري.
- يفعل AMPc الذي ينتج بتحريض المستقبلات الهيستامينية أحد أو العديد من بروتينات الكيناز، ووظيفتها هي تحفيز فسفرة البروتينات اعتباراً من ATP الذي يحرر الطاقة الضرورية.
- يعتمد إفراز Hcl من الخلية الجدارية على تفعيل أنزيم بروتيني للنقل الغشائي ATPase H^+ المعتمد على K^+ أو مضخة البروتون.
- يتوضع هذا الأنزيم في الخلية الجدارية في حالة راحة في مستوى الحويصلات الأنبوبية.
- بعد التحريض، تنصهر الحويصلات الأنبوبية مع القنوات الإفرازية داخل الخلوية في القطب الذروي للخلية.
- إذا أمكن إثبات وجود مضخة البروتون في مستوى المتقدرات أو الفجوات، فإن مضخة بروتون القنوات الإفرازية هي الوحيدة القادرة على إنتاج تراكيز مرتفعة لشوارد H^+ وأكبر بـــ 10 أضعاف تقريباً من القيم المشاهدة مع مضخات أخرى والحصول أيضاً على مستوى PH أقل من 4 في القنوات الإفرازية.
- يتم إفراز شوارد H^+ عبر التبادل مع شوارد K^+. يتم الحصول على الطاقة الضرورية لوظيفة هذه المضخة بتدرك ATP بوجود أنزيم ATPase، ويتم تأمين وجود K^+، الذي لا يوجد في لمعة المعدة في الحالة الطبيعية، بواسطة خروج K^+ خارج الخلية بعد التحريض.
- يقترن خروج البوتاسيوم مع خروج Cl. ويتم التحكم بهذا الخروج بواسطة بروتين كيناز يعتمد على AMPc.
- إن جزيئة H^+ المفرزة مستخلصة من جزيئة الماء. تتحد جزيئة OH^- الموافقة مع جزيئة CO_2 لتشكل جزيئة HCO_3 التي تبادل مع جزيئة Cl في القطب القاعدي للخلية.

(SMS: Somatostatine; H_2: Histamine; PGE: Prostaglandine E; Ach: Acétylcholine)

الخلية الجدارية المعدية: المخطط النمطي للمعطيات الحاليه للتنظيم الفيزيولوجي والآليات الخلوية للإفراز المعدى الحامض

التنظيم العصبي- الغدي للإفراز المعدي الحامضي

(II) مستوى التحريض المبهمي

في الحالة الأساسية

- يوجد تحريض ضعيف (المقوية المبهمية).

الاستجابة للوجبة

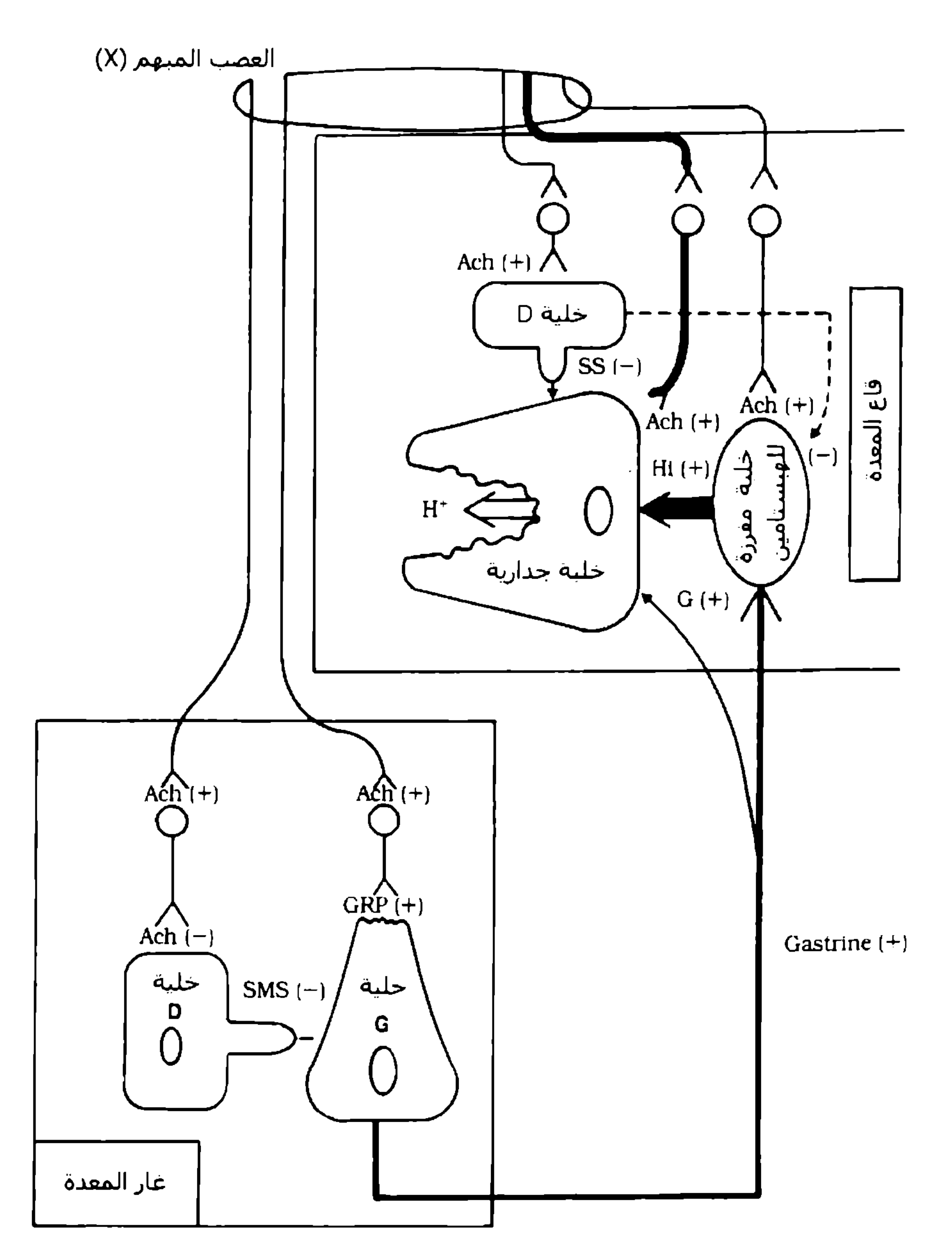
- إن الطور الدماغي هو الزمن الأول الذي يتم فيه تحريض الإفراز المعدي بعد-الوجبة. حيث تتدخل فيه المحرضات الحسية كالبصر والرائحة ومضغ الطعام، وهو يتلقى أليافاً عصبية من المبهم.

التحريض في مستوى قاع المعدة

- تحرض ألياف العصب المبهم، بعد المشبك العقدي في مستوى الضفائر الجدارية (مستقبلات نمط M_1 التي تكبح انتقائياً بواسطة البيرنزيبين)، الخلايا الجدارية بشكل مباشر. وذلك بتحرير الأستيل كولين من نمط M_2.
- يحفز هذا التحريض إفراز شوارد H^+ بالطريق داخل الخلوي المستقل عن إنتاج AMPc.
- إن لبعض الألياف المبهمية تأثيراً مثبطاً لتحرر السوماتوستاتين من الخلايا D القاعية. يسمح هذا التأثير بإزالة تثبيط الخلايا الجدارية.
- أخيراً تحرض بعض الألياف تحرر الهيستامين من خلايا الهيستامين (خلايا ECL ؟).

التحريض في مستوى غار المعدة

- إن بعض الألياف المبهمية تأثيراً مثبطاً لتحرر السوماتوستاتين من الخلايا D الغارية.
- يتوسط الأستيل كولين هذا التأثير، ويؤدي ذلك بالنتيجة إلى إنقاص إفراز الغاسترين.
- تحرض بعض ألياف المبهم الخلايا G المنتجة للغاسترين في مستوى الغار. يتوسط البومبيسين هذا التأثير.
- كما يمكن أن يكون العصب المبهم هو الطريق الذي تسلكه بعض المنعكسات المبهمية- المبهمية كالمنعكس الذي يحدثه توسع المعدة.



(Ach : Acétylcholine ; Hi : Histamine ; G : Gastrine ; SMS : Somatostatine)
(−) effet inhibiteur ; (+) effet stimulant

دور العصب المبهم في آليات تنظيم وإفراز المعدة الحامضي

التنظيم العصبي- الغدي للإفراز المعدي الحامضي

III: دور الببتيدات الهرمونية

التنظيم بواسطة الغاسترين

في الحالة الأساسية

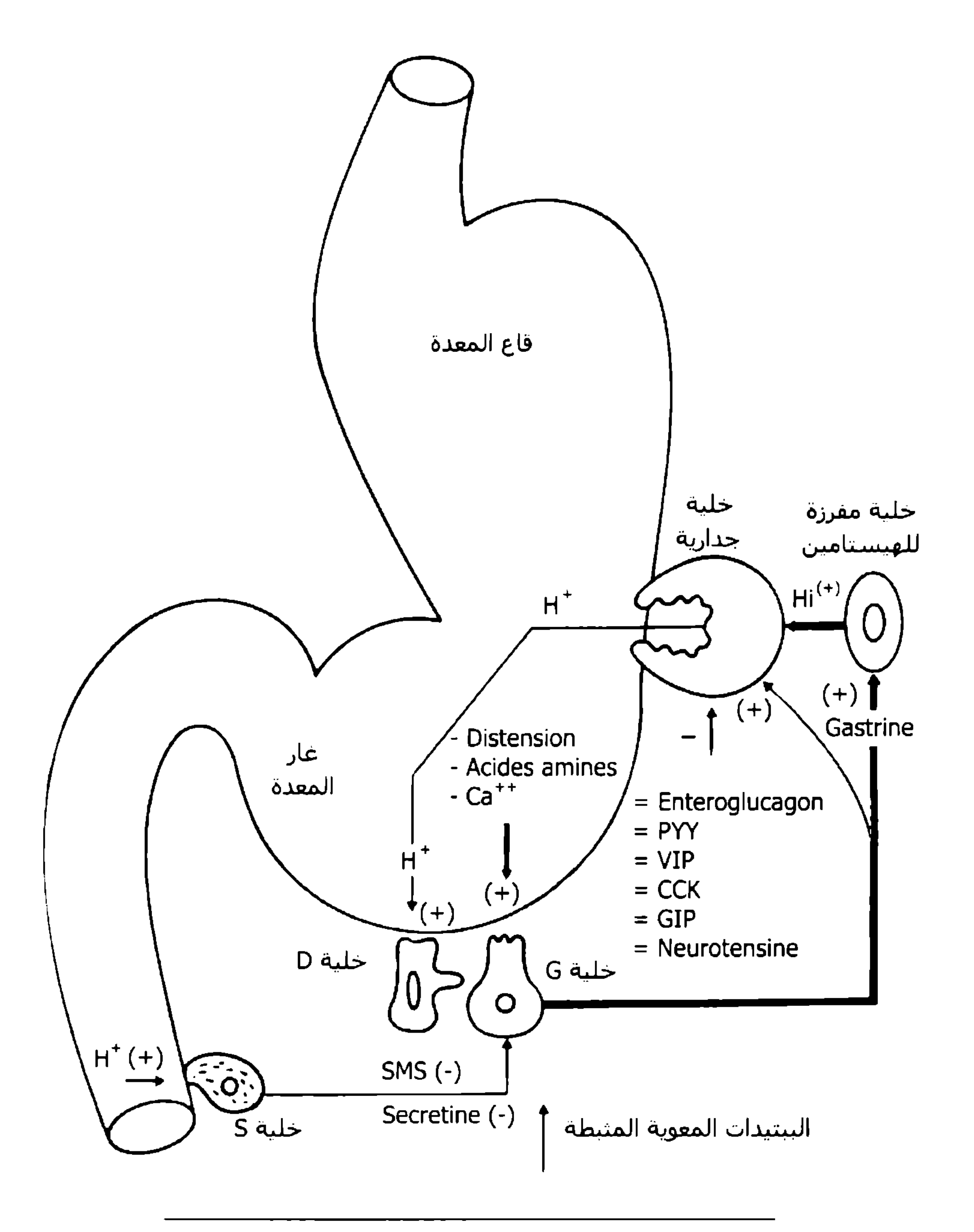
- يعتمد إفراز الغاسترين على PH الغاري.
- يزيد إفراز الغاسترين عندما يرتفع PH فوق 3. ومع ذلك من الضروري حدوث تحريض مطول (> 5 ساعات) من أجل زيادة إفراز الغاسترين.
- يرتبط ذلك مع تثبيط إفراز السوماتوستاتين من الخلايا D الغارية بعد انخفاض نسخ DNA إلى RNA–رسول في مستوى هذه الخلايا، ثم في مستوى الخلايا G التي تصطنع الغاسترين.

بعد الوجبة

- بعد تناول الوجبة، يحرض إفراز الغاسترين بداية بواسطة العصب المبهمي (طور دماغي).
- وبعد ذلك، يحرض وجود الأحماض الأمينية في مستوى الغار وارتفاع PH فوق 4. عند وصول الأغذية من المعدة، تحرر الغاسترين من الخلايا الغارية G. يحرض الغاسترين، بنقله بالطريق الدموي، الخلايا الجدارية بشكل مباشر، وذلك بتواسط مستقبلات محتملة في مستوى الخلايا الجدارية، وبشكل خاص بتواسط تحرر الهيستامين من الخلايا المفرزة للهيستامين (خلايا ECL ؟).
- يرتبط الهيستامين مع مستقبلات H_2 في الخلايا الجدارية، ويحرض إفراز شوارد H^+ بزيادة إنتاج AMPc داخل الخلوي.
- يعتمد تثبيط إفراز الغاسترين بشكل أساسي على الحموضة الغارية.
- يؤدي انخفاض PH الغاري تحت 3 إلى تثبيط إفراز الغاسترين، وبالتالي تثبيط الإفراز الحمضي بواسطة التلقيم الراجع. كما تستطيع شوارد H^+ أن تحرض تحرر السوماتوستاتين.

دور البتيدات الهرمونية الاخرى

- تتدخل ببتيدات أخرى في تنظيم الإفراز المعدي الحامضي.
- تتحرر أغلب هذه البتيدات في المستوى المعوي، وإن لها تأثيراً مثبطاً على الإفراز المعدي الحامضي.
- يحرر ارتفاع الحموض العفجية (PH < 3) ووصول دسم المعي الدقيق تحرر السيكرتين الذي يثبط إفراز الغاسترين وشوارد H^+ بتأثير مباشر في مستوى مستقبلات الخلايا الجدارية.
- إن لببتيدات أخرى، كالغوكاغون المعوي وPYY وCCK وGIP وVIP والنوروتنسين، تأثيراً مثبطاً محتملاً.



العوامل الهرمونية المنظمة للإفراز المعدي الحامضي

التنظيم العصبي الغدي الصماوي Neuro-Endocrine للإفراز البنكرياسي خارج الغدي Exocrine

- يشارك نمطان خلويان مميزان في الإفراز البنكرياسي الخارج غدي: الخلايا العنبية التي تفرز الأنزيمات بشكل أساسي والخلايا القنوية والمركزية العنبية التي تجهز سائلاً ذا حجم هام وغني بالبيكاربونات.
- تخضع هذه الخلايا الظهارية إلى تنظيم عصبي هرموني. كما تستطيع الوسائط أن تؤثر بشكل مباشر أو غير مباشر بتعزيز أو تثبيط وسيط واحد أو عدة وسائط.

الوسائط المحرضة

السيكرتين

- يحرض الخلايا القنوية والمركزية- العنبية لتنتج كميات هامة من سائل غني بالبيكاربونات.
- لا يزيد السيكرتين، الذي يعطى لوحده، إفراز الأنزيمات إلا بشكل ضعيف. يقترن تأثير السيكرتين على المستوى الخلوي بإنتاج AMPc.
- يتعزز تأثير السيكرتين بواسطة CCK والعوامل الكولينرجية.
- يتحرر السيكرتين من الخلايا S في العفج. وإن المخاطية العفجية التي تقل فيها PH عن 5 هي المحرض الوحيد المعروف عملياً من أجل تحرر السيكرتين.

CCK

- هو محرض قوي لإفراز الأنزيمات بواسطة الخلايا العنبية ومحرض ضعيف نسبياً لإفراز البيكاربونات.
- يؤثر CCK بتحريك الكالسيوم داخل الخلوي في الخلايا العنبية.
- يتحرر القسم الأعظم من CCK في النصف الداني من المعي الدقيق، والمحرضات الرئيسية هي أحاديات الغليسيريد والأحماض الدسمة ذات السلسلة المتوسطة أما الأحماض الأمينية والببتيدات فهي محرضات أقل قوة.

الاستيل كولين

- محرض قوي لإفراز الأنزيمات البنكرياسية يعمل على تدخل حركات الكالسيوم داخل الخلوية كما هو الحال بالنسبة لـ CCK، وهو يزيد الإفراز الهيدروبيكربوناتي بشكل معتدل.

الببتيدات العصبية

- تحرض الببتيدات العصبية المتحررة من ألياف ببتيدرجية مختلفة، والحاوية بشكل خاص على VIP وGRP، الإفرازات الأنزيمية والهيدروبيكربوناتية.

الوسائط المثبطة

- إن تأثير الوسائط المثبطة معقد. ويتدخل هذا التأثير بشكل عام من أجل تثبيط إفراز محرض سابقاً بآلية مفعلة.

السوماتوستاتين

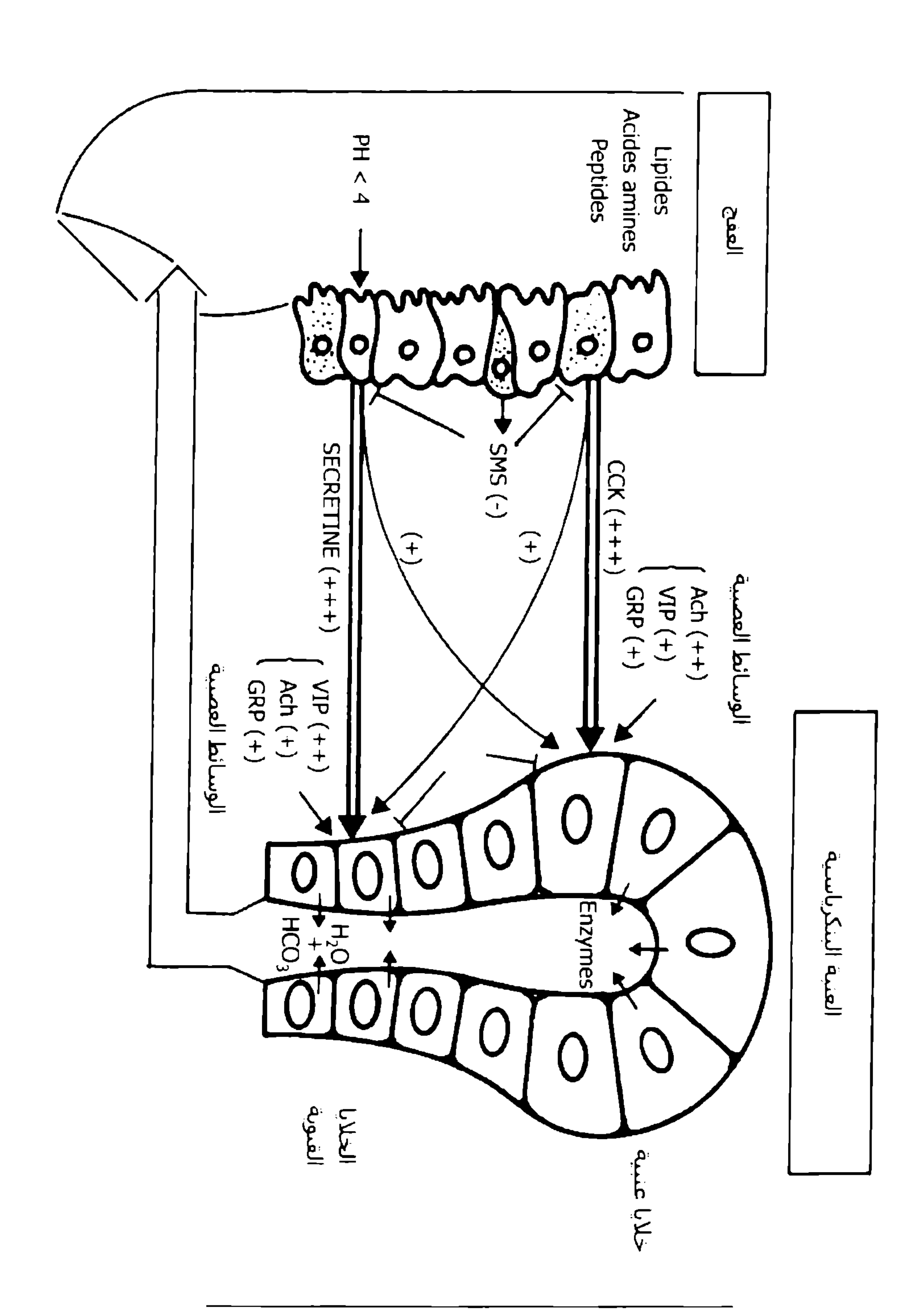
- يثبط الإفراز الأنزيمي للبنكرياس، وبشكل أقل وضوحاً، الإفراز الهيدروبيكربوناتي.
- يتضمن هذا التأثير تثبيط تحرر الهرمونات الرئيسية المتضمنة (CCK، السيكرتين) وتثبيط تحرر الأسيتيل كولين اعتباراً من العصبونات المحرضة للبنكرياس، وربما تأثير مباشر على خلايا البنكرياسية.

الإينكيفالينات

- تقاوم زيادة الإفرازات البيكربوناتية والأنزيمية المحرضة بواسطة السيكرتين وCCK. وهي تنقص تحرر السيكرتين وCCK أثناء التحريض العفجي-الصائمي.

المواد الأدرينرجية

- يبدو أن فهم تأثيرها سيطول بعض الوقت، ويبدو أنه مرتبط بتعديل طريق التحريض المبهمي.
- يحدث الإفراز خارج الغدي للبنكرياس في الحالة الأساسية واستجابةً للوجبة.



العوامل المنظمة للإفراز البنكرياسي خارج الغدي

في الحالة الأساسية

- ما زالت آليات التنظيم مجهولة بشكل كبير.

فقد تكون مرتبطة مع:

1- الخاصية الآلية للغدة.

2- إفراز هرموني مستمر طوري.

3- تحرر الأسيتيل كولينات أو وسائط أخرى (المقوية المبهمية).

الاستجابة للوجبة

- نميز عادة 3 أطوار: دماغي، معدي، معوي.

1- الطور الدماغي

- تتدخل فيه محرضات كالتذوق والرائحة والشم والنظر.
- تتوسطه الأعصاب المبهمية التي تحرض الخلايا العنبية مباشرة.
- إن التحريض المحدث بواسطة تحرر الهرمونات (الغاسترين، CCK) ممكن نظرياً، وتبدو أهميته مهملة في الشروط الفيزيولوجية.

2- الطور المعدي

- يؤدي توسع الغار والقاع إلى تحريض أنزيمي بشكل أساسي تتوسطه المنعكسات المبهمية، لم يثبت دور الغاسترين.

3- الطور المعوي

- الطور الأهم كمياً.
- إن منتجات هضم الدسم والبروتينات، وكذلك الحموض هي من بين المحرضات الأقوى.
- يعتمد التحريض على إطلاق الهرمونات، المفرزين وCCK وأيضاً المنعكسات الكولينرجية المعوية البنكرياسية التي تفرز الاستجابة الإفرازية عندما يكون التحريض ضعيفاً.
- إن عتبة التحريض العصبي أقل من عتبة التحريض الهرموني.

التكييف

- يتكيف الإفراز البنكرياسي (التركيب الأنزيمي) مع النظام الغذائي.
- يتكيف الإفراز البروتيدي مع هرمونات من عائلة CCK.
- تلعب هذه الهرمونات دوراً في التثبيط الراجع للإفراز الحالي للبروتينات: حيث يثبط وجود التربسين أو الكيموتربسين في العفج إفراز CCK وبالتالي الإفراز الأنزيمي.

التحكم العصبي- الهرموني
بآليات النقل المائية- الشاردية المعوية

- تمتص الأمعاء الدقيقة كل يوم حوالي 7.5 L من الماء. وهذا الجريان هو نتيجة النقل ثنائي التوجيه: الامتصاص والإفراز. إن ظهارة المعي الدقيق خاضعة لتحكم العديد من الوسائط الآتية من الجهاز العصبي الغدي الصماوي. تعدل هذه الوسائط النقل المائي- الشاردي وإفراز المخاط وامتصاص الأغذية والاستقلاب والنمو والتمايز الخلوي.

ينظم العديد من الوسائط العصبية النقل المائي- الشاردي:

- يؤثر الكثير منها بشكل غير مباشر بتحريك العصبونات والخلايا الغدية الصماوية نظيرة الغدية، وذلك بتعديل الجريان الدموي الموضعي أو الحركية المعوية. ويؤثر بعضها الآخر على الخلايا المعوية بتثبته على المستقبلات الخلوية.
- يتطلب التحكم المباشر بآليات النقل المائي- الشاردي (بواسطة رسول كيميائي) وجود مستقبل نوعي على الخلية المعوية المتوضعة على الوجه الخارجي للغشاء القاعدي.
- يسمح تحديد نوعية المستقبلات في مستوى الخلايا المعوية بالتعرف على الوسائط المشاركة في وظيفة الخلايا المعوية.

الوسائط العصبية- الهرمونية المنظمة لحركات الامتصاص والإفراز المائي- الشاردي في مستوى المعي الدقيق:

VIP

- يتحرر من النهايات العصبية للجهاز العصبي المركزي والمحيطي. تتفرع الألياف العصبية الفيبرجية VIPergique حول الجريبات، وتمتد في الزغابات، لتصبح قريبة مباشرة من الخلايا الظهارية.
- يرتبط VIP مع مستقبل نوعي مقترن وظيفياً مع إنتاج AMP الحلقي. ينقص امتصاص الماء والصوديوم، ويحدث إفراز كلوري.

السيكرتين والـ PH I

- له ألفة أقل للمستقبلات المشتركة مع VIP.

الببتيد YY (PYY) والببتيد العصبي Y (NPY)

- يتحرر PYY من الخلايا L في المعي الدقيق البعيد والقولون.
- يتحرر NPY بواسطة الألياف العصبية. يثبت PYY وNPY على المستقبلات المشتركة النوعية. وهي مثبطات قوية للإفراز ومحرضات للامتصاص المعوي.

السوماتوستاتين

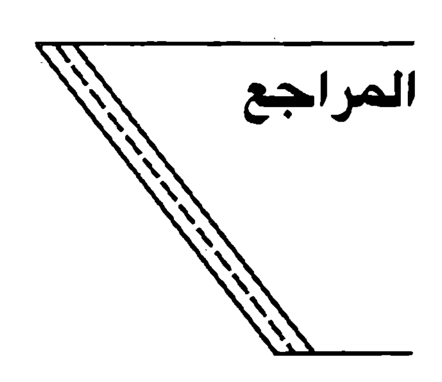
- يثبط إنتاج AMPc. وبالتالي تأثير معاكس لـــ VIP: حيث يثبط الإفراز المائي- الشاردي.

الأسيتيل كولين

- يحرض المتحرر بالطريق العصبي الإفراز المائي- الشاردي وإفراز المخاط.

الضادات الأدرينرجية الفا-1 وألفا-2 المتحررة بالطريق العصبي

- ترتبط مع مستقبلها النوعي. تثبط الإفراز المائي-الشاردي، وتحرض الامتصاص المائي-الشاردي.
- إن العوامل الشادة ألفا-2 الأدينرجية مقترحة في معالجة الإسهال الإفرازي.



المراجع

1. AIANI JA, LEVIN B, WALLACE S. Systemic and regional therapy of advanced islet cell tumors. Gastroenterol Clin North Am 1989: 18: 923-930.
2. ARNOLD R, KOOP H, SCHWARTING S et al. Consequences of gastric acid inhibition on gastric physiology, especially antral function. In: MIGNON M, GALMICHE JP, eds. Control of acid secretion, Paris: John Libbey Eurotext 1988: 101-113.
3. ASSAN R. Glucagonome. In BONFILS S, MIGNON M eds. Tumeurs endocrines du pancréas. Paris: DOIN, 1987: 114-135.
4. ASSAN R. Tumeurs béta-Iangerhansiennes insulinosécrétantes ou insulinomes. In: BONFILS S, MIGNON M eds. Tumeurs endocrines du pancréas. Paris: DOIN, 1987: 67-99.
5. BAILE CA, McLAUGHLIN CL, DELTA-FERRA MA Role of cholecystokinin and opioid .peptides in control of food intake. Physiol Rev 1986: 66: 172-234.
6. BARON JH. Clinical tests of gastric secretion. Londres. The Macmillan press, 1979.

BASSO N, LEZOCHE E, MATERIA A, PASSARO JUN E, SPERANZA V. Studies with bombesine in the Zollinger-Ellison syndrome. Br J Surg 1981: 68: 97-100.

8. BATTERSHILL PE, CLISSOLD SP. Octreotide: a review of its pharmacodynamic and pharmacocinetic properties and therapeutic potential conditions associated with excessive peptide secretion. Drugs 1989: 38: 658-702.
9. BECKER HD. Hormonal changes after gastric surgery. Clin Gastroentérol 1980; 9:755- 771.
10. BELAICHE J, CHAGNON JP, LAUNAY J-M et coll. Tumeurs carcinoïdes digestives. Encye! Med Chir. (Paris, France), Estomac-Intestin, 9089 C20, 7-1987, lOp.
11. BELAICHE J, CATTAN D. Cancer médullaire de la thyroïde. In: BERNIER JJ ed Gastroentérologie, Paris: Flammarion Médecine Sciences, 1984: 1331-1336.
12. BWOM SR, POLAK JM, PEARSE AGE. Vasoactive intestinal peptide and watery-diarrhoea syndrome. Lancet 1973: il: 14-8.
13. BWOM SR, POLAK JM. Gut hormones. Edinburg, Churchill Livingstone 1981.
14. BWOM SR, LONG RG. Radioimmunoassay of gut regulatory peptides. London. WB Saunders Co Lid, London 1982.
15. BODEN G. Glucagonomas and insulinomas. Gastroenterol Clin N Am 1989: 18:831-847.
16. BOISSEL P, PROYE Ch. Les tumeurs endocrines du pancréas: Paris, Masson, 1985.
17. BONFILS S, LANDOR JH, MIGNON M, HERVOIR Ph. Results of surgical management in 92 consecutive patients with Zollinger-Ellison syndrome. Ann Surg 1981; 194: 692-697.
18. BONFILS S, MIGNON M, VALLOT T, MAYEUR S. Use of ranitidine in the medical treatment of Zollinger-Ellison Syndrome. Scand J Gastroenterol1981 : 69 (suppI16): 199-121.

19. BONFILS S. Les difficultés de la localisation topographique du gastrinome. Gastroentérol Clin Biol 1983: 7: 639.
20. BONFILS S, MIGNON M. Tumeurs endocrines du pancréas. Paris: DOIN, 1987.
21. BONFILS S. Données générales f!\1r les tumeurs endocrines hormonosécrétantes du pancréas. In BONFILS S. MIGNON M, eds. Tumeurs endocrines du pancréas. Paris: DOIN, 1987: 1-15.
22. BONFILS S, MIGNON M. Management of Zollinger-Ellison syndrome with gastric antisecretory drugs. Scand J Gastroenterol 1988; 23 (suppl 146): 111-120.
23. BORCH K, RENV ALL H, LIEBERG G. Gastric endocrine cell hyperplasia and carcinoid tumors in pernicious anemia. Gastroenterology 1985; 88: 638-148.
24. BORDI C, RAVAZOLLA M, DE VITA O. Pathology of endocrine cells In gastric mucosa. Ann Pathol 1983; 3: 19-28.
25. BORDI C, D'ADDA T, AZZONI C, BAGGI MT, YU JY. Ultrastructure et immunohistochimie de l'hyperplasie endocrine fundique. Gastroentérol Clin Biol 1991; 15; 5C-13C.
26. BRADY CE. Secretin provocation test in the diagnosis of Zollinger-Ellison Syndrome. Am J Gastroenterol 1991 ; 86; 129-134.
27. BROOKS FP. The pathophysiology of peptic ulcer; an overview. In. COHEN S, SOLOWAY RD eds. Peptic ulcer disease. New-york: Churchill Livingstone 1985: 45-149.
28. BURGESS AW, SIZELAND AM. Growth factors and the gut. J Gastroenterol Hepatol 1990; Suppll: 10-21.
29. BURROUGHS AK. McCORMICK PA Somatostatin and octreotide in gastroenterology.Aliment Pharmacol Therap 1991; 5: 331-341.
30. BYTZER P, STOKHOLM M, ANDERSEN 1 et al. Prevalence of surreptitious laxative abuse In patients with diarrhoea of uncertain origin: a cost benefit analysis of a screening procedure. Gut 1989; 30: 1379-1384.
31. CADIOT G, LEHY T, RUSZNIEWSKI P, SOBHANI I, VALLOT T, MIGNON M. Anomalies de prolifération des cellules argyrophiles fundiques (enterochromaffin-like) dans le syndrome de Zollinger-Ellison. Gastroentérol Clin Bio11991; 15: 41C-46C.
32. CADRANEL JF, RUSZNIEWSKI P, ELOUAER-BLANC L et al. Efficacité et tolérance à long terme de l'oméprazole chez 20 malades présentant un syndrome de Zollinger-Ellison. Gastroentérol Clin Bio11989; 13: 654-662.
33. CARNEY JA, GO VWL, FAIRBANKS VF et al. The syndrome of gastric argyrophil carcinoid tumors and non antral gastric atrophy. Ann Intern Med 1983 : 99 : 411-418.
34. CATI'AN D, BELAICHE J. Traitement du syndrome carcinoïde. In Actualités Digestives médicochirurgicales. Mouiel J Ed. Paris, Masson, 1988: 164-178.
35. CATTAN D, ROUCAYROL AM, LAUNAY JM. Endocrinopathie fun di que de la gastrite atrophique fundique avec achlorhydrie. 1) Relation entre hypergastrinémie et hyperplasie endocrine fundique. Réalité et signification. Gastroentérol Clin Biol 1991; 15: 30C-35C.
36. CATTAN D. ROUCAYROL AM. Endocrinopathie fundique de la gastrite atrophique fundique avec achlorhydrie. Les tumeurs carcinoïdes. Gastroentérol Clin Bio11991; 15 : 36C-40C.
37. CHAYVIALLE JA. Sandostatin and carcinoid tumours in France: experience In the Lyon area, Digestion 1990; 45 (Suppll): 23-26.
38. CHERNER JA. JENSEN RJ, DUBOIS et al. Gastrointestinal dysfuntion in systemic mastocytosis. Gastroenterology 1988; 95: 657-667.
39. CWAREC D, RIGAUD D. Polypeptide pancréatique, peptide YY et neuropeptide Y. Une nouvelle famille de peptides régulateurs. Gastroentérol Clin Biol 1987; II : 29-36.
40. COLLEN MJ, HOWWAI'ID JM, McARTHUR et al. Comparison of ranitidine and cimetidine in the treatment of gastric hypersecretion. Ann Intern Med 1984; 100:52-58.

41. COOPER RG, DOCKRAY GJ, CALAM J, WALKER R. Acid and gastrin responses during intragastric titration in normal subjects and duodenal ulcer patients with G-cell hyperfunction. Gut 1985; 26: 232-236.
42. DOCKRAY GJ. Physiology of enteric neuropeptides. In: JOHNSON LR ed. Physiology of the gastrointestinal tract. 2nd ed, New-York: Raven Press, 1987: 41-66.
43. DREUX C. Biochimie des tumeurs carcinoïdes du tube digestif. Méthode de dépistage précoce de ces tumeurs. Ann Gastroentérol Hépatol1977; 13: 367-377.
44. DUH QY, HYBARGER CP, GEIST R et al. Carcinoids associated with multiple endocrine neoplasia syndromes. Am J Surg 1987: 142-147.
45. ELDER JB; Inhibition of acid and gastric carcinoids. Gut 1985; 26: 1279-1283.
46. ERICKSSON B, OBERG K. ALM G et al. Treatment of malignant endocrine pancreatic tumors with human leucocyte interferon. Lancet 1986; 2: 1307-1309.
47. EWE K. KARBACH U. Factitious diarrhoea. Clin Gastroenterol1986; 15: 723-740.
48. FELDMAN JM. Carcinoid tumors and syndrome. Sem Oncol1987; 14: 237-246.
49. FRIESSEN SR. TOMITA T. Pseudo Zollinger-Ellison syndrome: hypergastrinemia, hyperchlorhydria without tumor. Ann Surg 1981 ; 194: 481-493.
50. FRIESSEN SR, KIMMEL JR, TOMITA T. Pancreatic polypeptide as screening marker for pancreatic polypeptide apudomas in multiple endocrinopathies. Am J Surg 1980, 139: 61-72.
51. FRIESSEN SR. Tumors of endocrine pancreas. N Engl J Med 1982; 306: 580-590.
52. FROLICH JC, BLOOMGARDEN ZT, OATES JA. McGUIGAN JE, RABINOWITZ D. The carcinoid flush. Provocation by pentagastrin and inhibition by somatostatin. N Engl J Med 1978; 299: 1055.
53. FROMM H, MALA VOL TI M. Bile acid-induced diarrhoea. Clin Gastroenterol1986 ; 15: 567-582.
54. GAMMIL SL, WEICHERT RR. Common origin for all neuro-endocrine tumors. Acta Radiol 1973; 12: 321-325.
55. GESPACH C. EMANMI S, CHASTRE E. Membrane receptors in the gastrointestinal tract. Bioscience Reports 1988; 8: 199
56. GOODWIN JD. Carcinoid tu mors. An analysis of 2837 cases. Cancer 1975; 36:560-69.
57. GRAHAME-SMITH DG. What is a cause of carcinoid flush ? Gut; 28: 1413-1416.
58. GUILLAUSSEAU PJ, GUILLAUSSEAU C, VILLET R et al. Les glucagonomes. Aspects cliniques, biologiques, anatomo-pathologiques et thérapeutiques (revue générale de 130 cas). Gastroentérol Clin Biol 1982; 6: 1029-1041
59, HODGSON HJF, MATON PN. Carcinoid and neuroendocrine tumours of the liver. Baillière's Clin Gastroenterol 1987: 1 : 35-61.
60. HOFMAN JW, FOX PS, WILSON So. Duodenal wall tumors and the Zollinger-Ellison syndrome. Arch Surg 1973: 107: 334-339.
61. JACOBSEN 0, BARDRAM L, REHFELD J. The requirement for gastrin measurements. Scand J Clin Lab Invest 1986: 46: 423-426.
62. JANSEN JB, LAMERS CB. Serum gastrin responses to bombesin and food in patients with hypergastrinemia. Dig Dis Sei 1982: 27: 303
63. JENSEN RT, GARDNER JD, RAUFMAN JP et al. Zollinger-Ellison syndrome: current concepts and management. Ann Intern Med 1983: 98: 59-75.
64. JOHNSON LK The trophic action of gastrointestinal hormones. Gastroenterology 1976: 70: 278-288.
65. JOHNSON LK Regulation of gastro-intestinal growth. In: JOHNSON LR ed. Physiology of the gastrointestinal tract. 2nd ed, New York: Raven Press 1987: 301 -330.
66. KENT RB, VAN HEERDEN JA, WEILAND LH. Non functionning islet cell tumors. Ann Surg 1981: 193: 185-190.

67. KREJS GJ, ORCI 1., CONLON JM et al. Somatostatinoma syndrome. Biochemical. morphologie and clinical features. N Engl J Med 1979: 301: 285-292.

68. KEUPPENS F, WILLEMS G., DE GRAEF J et al. Antral gastrin cell hyperplasia in patients with peptic ulcer. Ann Surg 1980: 191: 276-281.

69. KOCH TR, MICHENER SR, GO VLW. Plasma vasoactive intestinal polypeptide concentration determination in patients with diarrhea. Gastroenterology 1991 : 100: 99- 1 06.

70. KORMAN MG, SCOTT DF, HANSKY J, WILSON H, Hypergastrinaemia due to excluded gastric antrum: a proposed method for differenciation from Zollinger-Ellison syndrome. Aust NZ Med 1972: 3: 266-271.

71. KORMAN MG, LAVER MC, HANSKY J. Hypergastrinemia in chronic renal failure. Br J Med 1972: 1: 209-212.

72. LABURTHE M. Neuro-endocrinologie de l'intestin grêle: contrôle du transport hydroélectrolyiique. In: RAMBAUD JC, MODIGLIANI R eds, L'intestin Grêle. Amsterdam, Excerpta Medica 1988: III -118.

73. LAMERS CBHW, VAN TONGEREN JHM. Comparative study of the value of calcium and secretin, and meal stimulated increase in serum gastrin serum in the diagnosis of the Zollinger-Ellison syndrome. Gut 1979: 18: 128-134.

74. LAMERS CBHW and JANSEN JBMJ. Role of gastrin and cholecystokinin in tumours of the gastrointestinal tract. Eur J Cancer Clin Onco11988: 88: 267-273.

75. LAMY Ph. Colite collagène et colite microscopique. Bilan d'une décennie. Ann Gastroentérol Hépatol 1989: 25: 65-69.

76. LANKISCH PG. Trophic effects of gastro-intestinal hormones. Clin Gastroenterol 1980: 9: 773-784.

77. LARSSON LI. Gastrointestinal cells producing endocrine, neurocrine and paracrine messengers. Clin Gastroenterol 1980: 9: 485-516.

78. LARSSON LI. Endocrine pancreatic tumors. Hum Patho11981: 9: 401-414.

79. LECHAGO J. The endocrine cells of the digestive tract. Am J Surg Pathol 1987: Il (Suppl 1): 63-70.

80. LEMOZY J. Les tumeurs carcinoïdes du rectum. Arch Fr Mal App Dig 1973: 62: 537-568.

81. LEVANT JA WALSH JH, ISENBERG JI. Stimulation of gastric secretion and gastrin release by single doses of caldum carbonate in man. N Engl. J Med 1973: 289: 555-558.

82. LEWIN MJM. Recepteurs des molécules régulatrices du tractus digestlf. Méd. et Hyg 1986; 44: 217-222.

83. LEWIN MJM. Cell biology of gastric acid secretion and mechanism of action of acid secretion inhibitors. In: MIGNON M, GALMICHE JP, eds. Control of Acid Secretion. Paris: John Libbey Eurotext 1988: 3-12.

84. LLOYD-DAVIES KA, RUTGERSSON K, SOLVELL L. Omeprazole in ZES: four-year international study. Gastroenterology 1986; 90: 1523 (abst).

85. LLOIS F, THOMPSON JC. Neuroendocrlne potential of the colon and rectum.Gastroenterology 1988; 94: 832-844.

86. LNDONG W, ANGERER M, KUTZ K et al. Dimlnishing efficacy of octreotide (SMS 201-995) on gastric functions of healthy subjects during one-week administration. Gastroenterology 1989; 96: 713-722.

87. LONG RG, BRYANT MG, MITCELL JJ et Al. Clinical pathological study of pancreatic and ganglioneuroblastoma tumours secretin vasoactive intestinal polypeptide (Vipomas). Br Med J 1982; 282: 1767-1771.

88. LONG RG. Review: long acting somatostatin analogues. Aliment Pharmacol Therap 1987: 1; 191-200.

89. MAKHLOUF GM, SHUBERT ML. Neurohumoral regulation of gastrin and acid secretion. In: Control of acid secretlon, MIGNON M, GALMICHE JP, eds. Paris: John Libbey Eurotext 1988: 27-37.

90. MALAGELADA JR, EDIS AJ, ADSON MA, VAN HEERDEN JA, GO VLW. Medical and surgical options in the management of patlents with gastrinoma. Gastroenterology 1983; 84: 1524-1532.

91. MAROTEL M, HERNIGOU A PLAINFOSSE MC et al. Echographie per-opératoire au cours de 14 cas d'insulinomes et de gastrinomes. Gastroentérol Clin Biol1988; 12: 713-720.
92. MARTIN E. POTET F. Pathology of endocrine tumours of the GI tract. Clin Gastroenterol 1974; 3: 511-532.
93. MARTIN E. BEDOSSA P., POTET F. Tumeurs et hyperplasies endocrines du pancréas. Caractères anatomopathologiques. In: BONFILS S, MIGNON M eds. Tumeurs endocrines du pancréas. Paris: DOIN 1987: 17-35.
94. MATON PN, MACKEN SM, NORTON JA et al. Ovarian carcinoma as a cause of Zollinger-Ellison syndrome. Gastroenterology 1989: 97: 468-471.
95. MATON PN, Octreotide acetate and islet cell tumors. Gastroenterol Clin NAm 1989: 18; 865-893.
96. MATUCHANSKY C. MARECHAUD R. Pathologie digestive au cours des hyperthyroïdies et des hypothyroïdies. In : BERNIER JJ ed Gastroentérologie. Paris: Flammarion Médecine Sciences. 1984: 1337-1341.
97. McARTHUR KD. COLLEN MJ. MATON PN et al. Omeprazole: effective convenient therapy for Zollinger-Ellison syndrome. Gastroenterology 1985; 88: 939-944.
98. McCARTHY DM. The place of surgery in the Zollinger-Ellison syndrome. N Engl J Med 1980; 302: 1344-1347.
99. Mc GUIGAN JE. TRUDEAU WL. Serum gastrin concentrations in pernicious anemia. N Engl J Med 1970; 282: 358-361.
100. MIGNON M. ACCARY JP. BONFILS S. Signification diagnostique du test à la sécrétine dans le syndrome de Zollinger-Ellison. Analyse statistique de la réponse gastrinique et acide dans une série de 21 tests positifs. Gastroentérol Clin Biol 1977; 1 : 425-434.
101. MIGNON M, GALMICHE JP. ACCARY JP. MIGNON F. Gastrin and gastric secretion in chronic renal failure.
102, MIGNON M. VALLA D. Physiologie sécrétoire gastrique chez l'homme. In: BERNIER JJ ed Gastroentérologie. Paris: Flammarion Médecine Sciences 1984: 231-238.
103. MIGNON M. VALLOT T. Exploration de la sécrétion gastrique. In: BERNIER JJ ed Gastroentérologie. Paris: Flammarion Médecine Sciences 1984: 239-251.
104, MIGNON M. RIGAUD D. CAMBRAY S et al. A comparative evaluation of secretin bolus ans secretin infusion as secretin provocation tests in the Zollinger-Ellison syndrome. Scand J Gastroenterol 1985; 20: 791-797.
105. MIGNON M. RUSZNIEWSKI Ph. HAFFAR S et al. Current approach to the management of tumoral process in patients with gastrinoma. World J Surg 1986; 10: 703-710.
106, MIGNON M. LEHY T. BONNEFOND A et al. Development of gastric argyrophil carcinoid tumors in a case of Zollinger-Ellison syndrome with primary hyperparathyroidism during long-term antisecretory treatment. Cancer 1987; 59: 1959-1960.
107. MIGNON M. RIGAUD D. RUSZNIEWSKI Ph. VALLOT Th. RENE E. BONFILS S. Le syndrome de Zollinger-Ellison. Stratégie diagnostique et thérapeutique actuelle. In: BONFILS S. MIGNON M eds. Tumeurs endocrines du pancréas. Paris: OOIN 1987: 37-66.
108. MIGNON M. BONFILS S. Diagnosis and treatment of Zollinger-Ellison syndrome. Baillière's Clin Gastroenterol 1988; 2: 677-698.
109. MIGNON M. VALLOT T. SOBHANI 1. VATIER J. LEWIN MJM. Les anomalies de la sécrétion de gastrine au cours des états pathologiques digestifs. Gastroentérol Clin Biol 1991 : 15: 88C-93C.
110. MINAIRE Y. Acidité gastrique et sécrétion de gastrine: mécanismes cellulaires. Gastroentérol Clin Biol 1991 : 15: 73C-79C.
111. MODIGLIANI R. HAUTE FEUILLE M. les diarrhées sécrétoires d'origine humorale. in: RAMBAUD JC. MODIGLIANI R eds, L'intestin Grêle. Amsterdam: Excerpta Medica 1988: 120-137.

112. Mm:RTEL CG. JAMES A. HANLEY PD. JOHNSON 1. Streptozotocin alone compared with streptozotocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet cell carcinoma. N Engl J Med 1980; 303: 1189-1194.

113. MOERTEL CG. Teatment of the carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. J Clin Oncol1983: II: 727-740.

114. MOERTEL CG. WEILAND LH, NAGORNEY DM. DOCKERTY MB. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. N Engl J Med 1987: 317: 1699-1701.

115. MOREAUX J, OLIVIER A. traitement chirurgical des tumeurs endocrines du pancréas. In: BON FILS S, MIGNON M eds. Tumeurs endocrines du pancréas. Paris: DOIN, 1987: 201-215.

116. MORRIS DL, WATSON SA, DURRANT LG, HARRISON JD. Hormonal control of gastric acid and colorectal cancer in man. Gut 1989: 30: 425-429.

117. MULHOLLAND MW, DEBAS HT. Physiology and pathophysiology of gastrin: a review. Surgery 1988: 103: 135c147.

118. NORHEIM I, OBERG K, THEODORSSON-NORHEIM E et al. Malignant carcinoid tu mors. An analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production, and survival. An Surg 1987: 206: 1 15

119. PEARSE AG. The APUD concept and hormone production. Clin Endocrinol Metab 1980: 9: 211-222.

120. PERANZI G, LEHY T, BONFILS S. L'origine embryologique des cellules endocrines du système digestif: une controverse toujours en cours. Gastroentérol Clin Biol 1984: 8: 560-568.

121. PETERS MN, FELDMAN M, WALSH JH. RICHARDSON CT. Effect of gastric alkalinisation on serum gastrin concentrations in humans. Gastroenterology 1983: 85: 35-39.

122. POITRAS P. La motiline, une hormone intestinale active en période de jeûne. Méd Sci 1988: 5: 298-303.

123. POULSEN J, ANDRUP E. The fasting and food-stimulated serum gastrin concentration in 151 duodenal ulcer patients compared to 41 healthy subjects.Regulatory Peptides 1988: 21: 227-236.

124. RAMBAUD JC, HAUTE FEUILLE M, RUSKONE A, JACgUENOD P. Diarrhea due to circulating agents. Clin Gastroenterol 1986: 15: 603-629.

125. RAMBAUD JC, J]AN R. Choléra pancréatique (Syndrome de Verner et Morisson). In:BONFILS S, MIGNON M eds. Tumeurs endocrines du pancréas. Paris: DOIN, 1987:101-114.

126. RAMBAUD JC. Diarrhée chronique: orientation diagnostique et conduite à tenir.RevPrat(Paris) 1989:39: 1809-1816.

127. READ NW, KREJS GJ, READ MG et al. Chronic diarrhea of unknown origin.Gastroenterology 1980: 78: 264-271.

128. READ NW. Diarrhée motrice. Clin Gastroenterol 1986: 15: 657-686.

129. RENE E, REYL F. BONFILS S. Intérét thérapeutique de la somatostatine en gastroentérologie. Bases théoriques. Orientations pratiques. Gastroentérol Clin Biol 1980: 4: 700-708.

130. REUBI JC, HORISBERGER U, ESSED CE et al. Absence of somatostatin receptors in human exocrine pancreatic carcinomas. Grastroenterology 1988: 95: 760-763.

131. RIBET A, PRADAYROL L, BOMMELAER G, CLOAREC D. Les somatostatinomes. In BONFILS S, MIGNON M, eds. Tumeurs endocrines du pancréas. Paris: DOIN, 1987: 136-145.

132. RIGAUD D, ACCARY JP, MIGNON M, BONFILS S. Abnormal pancreatic polypeptide release by secretin infusion in Zollinger-Ellison syndrome. Dig Dis Sei 1984; 29; 696-702.

133. RIGAUD D, CHASLIN-FERBUS D, RUSZNIEWSKI P, MIGNON M, BONFILS S. Tumeurs endocrines pancréatiques et néoplasie endocrine multiple de type 1. In BONFILS S, MIGNON M eds. Tumeurs endocrines du pancréas. Paris; DOIN, 1987; 147-162.

134. RIGAUD D. Tumeurs endocrines mixtes. In BONFILS S. MIGNON M, eds. Tumeurs endocrines du pancréas Paris: DOIN, 1987: 163-178.

135. RIZZOLI R. GREEN J, MARX SJ. Primary hyperparathyroidism In familial multiple endocrine neoplasia type 1. Long-term follow-up of serum calcium levels after parathyroidectomy, Am J Med 1985; 78: 467-474.

136. ROCHE A. Localisation radio-endocrinologique des tumeurs sécrétantes du pancréas. In BONFILS S, MIGNON M eds. Tumeurs endocrines du pancréas. Paris: DOIN, 1987: 179-189.

137. ROSSELIN G. Les récepteurs des peptides neurodigestifs. Med Sei 1988; 5: 287-297.

138. ROVATI LA, Views on possible therapeutical use of gastrin and cholecystokinin antagonists. In Gastrin and Cholecystokinin. Chemistry, physiology and pharmacology. Bali JP, Martinez J Eds. Elsevier Science 1987: 225.

139. ROZE C, DUBRASgUET M. Endorphines, enképhalines et tube digestif. Gastroentérol Clin Bio11983; 7: 177-188.

140. ROZE C. Les médiateurs de la sécrétion pancréatique externe. In: RIBET A ed. La sécrétion pancréatique externe, Amsterdam, Excerpta Médica 1986: 30-40.

141. RUSZNIEWSKI Ph, MIGNON M, ROUGIER Ph, BONFILS S, Chimiothérapie des tumeurs endocrines digestives. In BONFILS S, MIGNON M eds. Tumeurs endocrines du pancréas. Paris: DOIN, 1987: 217-31.

142. RUSZNIEWSKI Ph, LAUCOURNET H, ELOUAER BLANC L et al. Long-acting Somatostatin (SMS 201-995) in the management of Zollinger-Ellison Syndrome: evidence for sustained efficacy. Pancréas] 988 ; 3:] 45-] 52.

143. RUSZNIEWSKI P, YCHOU M, LEGMANN P et al. Evaluation of chemoembolization (CE) in 2] patients with liver metastases of endocrine tu mors (LMET). Gastro entero]ogy 1990; 98: A 233.

144. RUSZNIEWSKI P, AMOUYAL p, COMBES R et al. Comparaison de l'échoendoscopie (EE) et de la tomodensitométrie (TDM) associée à la fibroscopie cesogastroduodénale (FOGD) pour le diagnostic des gastrinomes primitifs: A propos de 13 cas. Gastroentérol Clin Bio11991; 15: A45.

145. SACHS G. The gastric proton pump: the H+K+-ATPase. In: JOHNSON LR ed. Physiology of the gastrointestinal tract. 2nd ed, New York: Raven Press, 1987: 865-881.

146. SANDERS RJ. Carcinoids of the gastrointestinal tract. Vol] Thomas CC Springfield (USA) 1973.

147. S]MONSON M, ERKSSON S, HAKANSON R et al. Endocrine cells in the human oxyntic mucosa. A histochemical study. Scand J Gastroenterol 1988; 23:1089-1099.

148. SINGER MV. La régulation neurohormonale de la fonction pancréatique. In: RIBET A ed. La sécrétion pancréatique externe, Amsterdam, Excerpta Médica 1986: 1-] 6.

149. SJOBWM SM. Clinical presentation and prognosis of gastrointestinal carcinoid tumor. Scand J Gastroenterol 1988; 23: 779-787.

150. SOGA J, TAZAWA K. Pathologie analysis of carcinoids. Histologie reevaluation of 62 cases. Cancer 1971 ; 28: 990-998.

151. SOLCIA E, CREUTZFELDT W. FALKMER S et aL Human gastroenteropancreatic endocrine-paracrine cells. Santa Monica 1980 classification. In: GROSSMAN MI, BRAZIER MAB, LECHAGO J eds. Cellular basis of chemical messengers in the digestive system. New York, Academie Press. 1981: 159-165.

152. SOLCIA E, CAPELLA C. FIOC CA R. CORNAGGIA M, BOSI F. The gastroenteropancreatic endocrine system and related tumors. Gastroenterol Clin N Am 1989: 18: 671-689.

153. SOLCIA E, CAPELLA C, BUFFA R. USELLINI 1. FIOC CA R. SESSA F. Endocrine cells of the digestive system In: JOHNSON LR ed. Physiology of the gastrointestinal tract. 2nded,NewYork:RavenPress,1987: Ill-.

154. SOLL AH, BERGLINDH T. Physiology of isolated gastric glands and parietal cells: receptor and effector regulating function. In: JOHNSON LR ed. Physiology of the gastrointestinal tract. 2nd ed, New York: Raven Press, 1987: 883-909.

155. STABILE BE, PASSARO E. Recurrent peptic ulcer. Gastroenterology 1976; 70: 124-135.

156. STABILE BE, MORROW DJ, PASSARO E. The gastrinoma triangle: operative implications. 1984; 147: 25

157. SUNDLER F, HAKANSON R. LEANDER S. Peptidergic nervous systems in the gut. Clln Gastroenterol 1980; 9: 517-543.

158. TACCAGNI GL, CARLUCCI MM, SIRONI M et al. Duodenal somatostaninoma with psammoma bodles: an immunohistochemical and ultrastructural study. Am J Gastroenterol 1986; 81: 33

159. TACHE Y. Vagal regulatlon of gastric secretion In: MIGNON M, GALMICHE JP, eds. Control of Acid Secretion, Paris: John Libbey Eurotext. 1988: 13-25.

160. TAPIA FJ, POLAKJM, BARBOSSAAJA et al. Neuron specifie enolase is produced by neuro endocrine tumours. Lancet 1981 ; 1 : 808-811.

161. THOMPSON GB, VAN HEERDEN JA. MARTIN JK et al. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: presentatlon management and prognosis. Surgery 1985; 90:1054-1063.

162. TIELEMANS y, HAKANSON R, SUNDLER F, WILLEMS G. Proliferation of enterochromaffin like cells in omeprazole-treated hypergastmemic rats. Gastroenterology 1989; 96: 723-729.

163. TIELEMANS y, WILLEMS G. Facteurs de croissance des cellules enterocromaffinlike et physiopathologie des carcinoïdes expérimentaux. Gastroentérol Clin Biol 1991; 15: 24C-29C.

164. TOMITA T. Mucin producing islet cell adenoma. Hum Pathol 1981; 12: 850-853.

165. TOWNSEND CM, SINGH P, THOMPSON JC. Gastrointestinal hormones andgastrointestinal and pancreatic carcinomas. Gastroenterology 1986; 91: 1002-1006.

166. TOWNSEND CM, SINGH P, THOMPSON JC. Effects of gastrointestinal peptides on gastroin testinal cancer growth. Gastroen terol Clin N Am 1989; 18: 777-788.

167. VALLOT T, MIGNON M, MAZURE R. BON FILS S. Evaluation of antisecretory drug therapy of Zolllnger-Ellison syndrome using 24 hour pH-monitoring. Dig Dis Sei 1983; 28: 577-584

168. VAYSSE N. Les peptides de la famille de la bombésine: de la physiologie aux applications thérapeutiques potentielles. Gastroentérol Clin Biol. 1988; 12: 447-453.

169. VERNER JV. MORRISON AB. Endocrine pancreatic islet disease with diarrhoea: report of a case due to diffuse hyperplasia of non beta islet tissue with a review of 54 addition al cases. Arch Intern Med 1974: 133: 492-500.

170. VINIK AI. STRODEL WE. ECKHAUSER FE et AI. Somatostatinomas. PPomas.Neurotensinomas. Sem Oncology 1987; 14: 263-281.

171. VINIKAI. McLEOD MK, FIG LM. SHAPIRO B. LWYD RV, CHO KC. Clinical feaiures.diagnosis, and localizatlon of carcinoid tumors and their management. Gastroenterol Clin NAm 1989; 18: 865-893.

172. WALDUM HE. BRENNA E. Rôle des cellules enterochromaffin-like et de l'histamine dans la régulation de la sécrétion gastrique acide. Gastroentérol Clin Biol1991 ; 15:65C-72C.

173. WALLENSTEN KU. Luminal secretion of gut peptides. Clln Gastroenterol1980; 9:545-553.

174. WALSH J. RICHARDSON C. FORDTRAN J. pH dependance of acid secretion in gastrin release in normal and ulcer patients. J CHn Invest 1975; 55: 462-469.

175. WALSH J. Gastrointestinal hormones. In: JOHNSON LR ed. Physiology of the gastrointestlnal tract. 2nd ed. New York: Raven Press. 1987: 181-253.

176. WALSH JH. Gastrointestlnal peptide hormones In: SLEISINGER MH. FORDTRAN J eds. Gastrointestinal disease. pathophysiology, diagnosis. management. Philadelphia WB Saunders Company. 1989: 78-107.

177. WANK SA. DOPPMAN JL. MILLER DL et al. Prospective study of the ability of computed axial tomography to localize gastrinomas in patients with Zollinger-Ellison syndrome. Gastroenterology 1987; 92: 905912.

178. WEISS RB. Streptozotocin: a review of its pharmacology. efficacy. and toxicity.Cancer Treat Rep 1982; 66: 427-438.

179. WERMER P. Multiple endocrine adenomatosis; multiple hormone producing tumours. a familial syndrome. Clin Gastroenterol1974; 3: 671-684.

180. WILLEMS G. Trophicity og gastric epithelium and its regulation. In: MIGNON M. GALMICHE JP. eds. Control of Acid Secretion. Paris. John Libbey Eurotext, 1988;39-50.

181. YAMADA T. Local regulatory actions of gastrointestinal peptides. In: JOHNSON LR ed. Physiology of the gastrointestinal tract. 2nd ed. New York: Raven Press. 1987:131-142.

182. ZEITOUN P. THIEFIN G. DUCHATEAU A. DEBOLD MD. Effets des traitements anti-secrétoires sur la gastrinémie et sur les cellules argyrophiles de la muqueuse fundique. Gastroentérol Clin Biol. 1991; 15: 47C-50C.

جدول المحتويات

الباب الثاني : الجهاز الغدي العصبي للأنبوب الهضمي والبنكرياس 173

L'Endocrinologie Digestive

- يعزى التقدم في المجال الطبي إلى التطور الحاصل في المجال التقني من أجهزة سواءً للتشخيص أو العلاج.
- هذه التقنيات التي أخذت تتطور شيئاً فشيئاً لتصبح أكثر دقة ومصداقية مستخدمة الحواسب الالكترونية من أجل تأكيد أو نفي الإصابة المرضية.
- كما يستفيد الأطباء من الجانب السريري في الأبحاث المجراة بتحليل المعطيات والظواهر لتحديد الأشكال الصريحة من المقنّعة للإصابة المرضية.
- تاريخياً تم اكتشاف هرمونات الجهاز الهضمي بشكل متأخر مثل: **CCK-PZ** والغاسترين والسيروتونين والهيستامين التي تلعب دوراً واسعاً في إمراضيات الجهاز الهضمي.
- تغيرت مفاهيم هرمونات جهاز الهضم سواءً منها المحرّضة أو المثبّطة مع تطور تقنية المعايرة المناعية الشعاعية والتقدم الهائل في مجال الهندسة الوراثية.
- وجهت الدراسات الحيوية الكيميائية والفيزيائية العلاقة بين الجهاز الهضمي والجهاز العصبي إلى مجالات غير متوقعة ومهملة سابقاً مما أدى لتسمية بعض هرمونات الجهاز الهضمي مثل: **CCK-PZ** حيث ارتبطت التسمية مع تحريض الإفراز البنكرياسي والحركية الحويصلية بالتراكيز الهامة المتواجدة من مختلف وسائط الجهاز العصبي.
- كما يوضح هذا الكتاب مختلف أنماط الأورام الهضمية المفرزة (مثل: الورم المفرز الغاستريني، الورم المفرز للغلوكاغون......).





www.dr-shawa.com

http://www.raypub.com